

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ziprasidon Krka 20 mg kovat kapselit
Ziprasidon Krka 40 mg kovat kapselit
Ziprasidon Krka 60 mg kovat kapselit
Ziprasidon Krka 80 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ziprasidon Krka 20 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää tsiprasidonia vetysulfaattina, joka vastaa 20 mg tsiprasidonia.

Ziprasidon Krka 40 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää tsiprasidonia vetysulfaattina, joka vastaa 40 mg tsiprasidonia.

Ziprasidon Krka 60 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää tsiprasidonia vetysulfaattina, joka vastaa 60 mg tsiprasidonia.

Ziprasidon Krka 80 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää tsiprasidonia vetysulfaattina, joka vastaa 80 mg tsiprasidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Laktoosi (mg/kapseli)	57,43	114,86	172,30	229,73

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

20 mg kovat kapselit:

Kapselin yläosa on pastellinvihreä ja alaosa valkoinen. Kapselin sisällä on hennon vaaleanpunaista tai ruskehtavaa jauhetta.

40 mg kovat kapselit:

Kapselin yläosa on tummanvihreä ja alaosa pastellinvihreä. Kapselin sisällä on hennon vaaleanpunaista tai ruskehtavaa jauhetta.

60 mg kovat kapselit:

Kapselin yläosa on tummanvihreä ja alaosa valkoinen. Kapselin sisällä on hennon vaaleanpunaista tai ruskehtavaa jauhetta.

80 mg kovat kapselit:

Kapselin yläosa on pastellinvihreä ja alaosa valkoinen. Kapselin sisällä on hennon vaaleanpunaista tai ruskehtavaa jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tsiprasidonilla hoidetaan aikuisten skitsofreniaa.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suositusannos skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajakson akuutissa hoidossa on 40 mg kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa. Vuorokausiannoksen voi myöhemmin suurentaa potilaan kliinisen tilan mukaan enintään 80 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Tarvittaessa suositeltuun enimmäisannokseen voi siirtyä jo kolmantena hoitopäivänä.

On erityisen tärkeää, ettei enimmäisannosta ylitetä, koska turvallisuusprofiilia yli 160 mg:n vuorokausiannoksilla ei ole varmistettu ja koska 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

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

Pediatriset potilaat

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksot:

Suositusannos kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksojen akuutissa hoidossa nuorille ja lapsille (10–17-vuotiaat) on 20 mg kerta-annos hoidon ensimmäisenä päivänä ruoan kanssa. Tämän jälkeen tsiprasidonin vuorokausiannos tulee jakaa kahteen annokseen, jotka otetaan ruoan kanssa. 1–2 viikon aikana vuorokausiannos nostetaan vaiheittain tavoiteannokseen 120–160 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on ≥ 45 kg; ja tavoiteannokseen 60–80 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on < 45 kg. Sen jälkeen vuorokausiannos säädetään potilaan kliinisen tilan mukaan annosvälille 80–160 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on ≥ 45 kg; ja annosvälille 40–80 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on < 45 kg. Kliinisessä tutkimuksessa oli mahdollinen myös annostelu, jossa aamuannos oli 20 mg tai 40 mg pienempi kuin iltannos (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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Skitsofrenia:

Tsiprasidonin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten skitsofrenian hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

Tsiprasidoni otetaan aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

- Tunnettu 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

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 potilailla, joilla on merkittävä bradykardia. Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia ja hypomagnesemia, suurentavat vakavien rytmihäiriöiden riskiä, ja ne on korjattava ennen tsiprasidonihoidon aloitusta. Jos hoidettavalla potilaalla on stabiili sydänsairaus, on harkittava EKG-tutkimusta ennen hoidon aloittamista.

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

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

Pediatriset potilaat

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Vaikeat ihoreaktiot

Lääkeainereaktiota, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) on ilmoitettu tsiprasidonialtistuksen yhteydessä. DRESS-oireyhtymässä esiintyy vähintään kolme seuraavista oireista: ihoreaktio (kuten ihottuma tai eksfoliativinen dermatiitti), eosinofilia, kuume, lymfadenopatia ja vähintään yksi systeeminen sivuhäiriö, kuten hepatiitti, nefriitti, pneumoniitti, myokardiitti ja perikardiitti.

Muita vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, on ilmoitettu tsiprasidonialtistuksen yhteydessä.

Vaikeat ihoreaktiot voivat joskus johtaa kuolemaan. Lopeta tsiprasidoni, jos vaikeita ihoreaktioita ilmenee.

Tardiivi dyskinesia

Tsiprasidoni voi pitkäaikaishoidon jälkeen aiheuttaa tardiivia dyskinesiaa ja muita hitaasti ilmeneviä ekstrapyramidaalioireita. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden tiedetään olevan erityisen alttiita tämänkaltaisille oireille. Alttius näille oireille lisääntyy hoidon keston ja potilaan ikääntymisen myötä. Jos tardiivin dyskinesian merkkejä ja oireita ilmaantuu, on harkittava tsiprasidoniannoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Kaatumiset

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

Kouristukset

Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia.

Maksan vajaatoiminta

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

Aivoverisuonitapahtumien suurentunut riski dementiapotilailla

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

Lisäantynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

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

Priapismitapauksia 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.

Hyperprolaktinemia

Kuten muutkin D2-dopamiinireseptoreja antagonisoivat lääkkeet, tsiprasidoni voi suurentaa prolaktiinipitoisuuksia. Prolaktiinipitoisuuksia kohottavia lääkkeitä käytettäessä on raportoitu häiriöitä, esim. galaktorreaa, amenorreaa, gynekomastiaa ja impotenssia. Pitkäkestoinen hyperprolaktinemia voi johtaa luuntiheyden vähenemiseen, kun se liittyy hypogonadismiin.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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 lääkkeitä ovat esimerkiksi ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, arseenitrioksidi, halofantriini, levometadyyliasetaatti, mesoridatsiini, tioridatsiini, pimotsidi, sparfloksasiini, gatifloksasiini, moksifloksasiini, dolasetronimesilaatti, meflokiini, sertindoli ja sisapridi (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

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 (etinyliestradioli, CYP3A4:n substraatti) tai progesteronien farmakokinetiikkaa.

Litium: Samanaikainen tsiprasidonin anto ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

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

Saatavilla on rajoitetusti tietoa yhteislääkityksestä mielialälääkkeisiin kuuluvien karbamatsepiinin kanssa.

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset tsiprasidoniin

CYP3A4:n estäjä ketokonatsoli (400 mg/vrk), joka on myös P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä, suurensi seerumin tsiprasidonipitoisuuksia alle 40 %. Seerumin s-metyyli-dihydrotsiprasidonipitoisuus suureni 55 % ja tsiprasidonisulfoksidipitoisuus 8 % tsiprasidonin oletetulla T_{max} -hetkellä. QTc-ajan pidentymistä entisestään ei todettu. Samanaikaisesti annettujen, potenttien CYP3A4:n estäjien aiheuttamat farmakokinetiikan muutokset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä eikä annostusta siksi tarvitse muuttaa. *In vitro* -tiedot ja eläinkokeista saadut tiedot viittaavat siihen, että tsiprasidoni saattaa olla P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti. Tämän havainnon merkitys ihmisille *in vivo* ei ole vielä tiedossa. Koska tsiprasidoni on CYP3A4:n substraatti ja koska CYP3A4:n ja P-gp:n induktio liittyvät toisiinsa, samanaikainen anto CYP3A4:n ja P-gp:n induktorien, kuten karbamatsepiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman kanssa voisi pienentää tsiprasidonin pitoisuutta plasmassa.

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

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

Serotonergiset lääkevalmisteet

Yksittäistapauksissa on ilmoitettu serotoniinireseptorin, joka on liittynyt ajallisesti tsiprasidonihoidon yhdessä muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) kanssa (ks. kohta 4.8). Serotoniinireseptorin 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 syrjäyttämisen aiheuttavat mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa on todettu lisääntymiseen liittyviä haittavaikutuksia 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.

Antipsykoottien lääkkeiden luokkavaikutus

Psykoosilääkkeille (myös tsiprasidonille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti. Ziprasidonin käyttöä ei pidä käyttää raskauden aikana ellei sen käyttö ole aivan välttämätöntä. Jos lääkityksen keskeyttäminen raskauden ajaksi on tarpeen, käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

Raskaudenkehäisy – Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista raskaudenkehäisymenetelmää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 unettomuus, uneliaisuus, päänsärky ja kiihtyneisyys. Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat kaksisuuntaisen mielialahäiriön manijaksoja, yleisimmät haittavaikutukset olivat sedaatio, päänsärky ja uneliaisuus.

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

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

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevasta aineistosta)
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio	
Infektiot		Nuha			
Veri ja imukudos				Lymfopenia, eosinofilia	
Umpieritys			Hyperprolaktinemia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahalun lisääntyminen	Hypokalsemia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Mania, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, levottomuus	Paniikkikohtaus, painajaiset, hermostuneisuus, masennusoireet, heikentynyt libido	Hypomania, bradyfrenia, anorgasmia, tunneilmaisun latistuminen	
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Dystonia, ekstrapyramidaalinen häiriö, parkinsonismi, tardiivi dyskinesia, dyskinesia, hypertonia, akatisia, vapina, heitehuimaus, sedaatio	Pyörtyminen, grand mal -kohtaus, ataksia, akinesia, levottomat jalat, kävelyhäiriö, kuolaaminen, parestesia, hypestesia, dysartria, tarkkaavuushäiriö, liikauniisuus, letargia	Maligni neuroleptisyndrooma, serotoniinisyndrooma, kasvojen roikkuminen, pareesi	
Silmät		Näön hämärtyminen, näön heikentyminen	Okulogyyrinen kriisi, valonarkuus, silmien kuivuminen	Heikkonäköisyys, silmien kutina	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, korvien soiminen, korvakipu		
Sydän		Takykardia	Sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia	
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine	Hypertensiivinen kriisi, ortostaattinen hypotensio, hypotensio	Systolinen hypertensio, diastolinen hypertensio, labiili verenpaine	Laskimoembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Puristava tunne kurkussa, hengenahdistus,	Laryngospasmi, hikka	

			suunielun kipu		
Ruoansulatuselimi- mistö		Oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ummetus, syljen liikaeritys, suun kuivuminen, dyspepsia	Dysfagia, mahatulehdus, gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsavaiva, kielen sairaus, ilmavaivat	Löysä uloste	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, akne, hiustenlähtö	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), psoriasis, angioedeema, allerginen dermatiitti, kasvojen turvotus, eryteema, papulaarinen ihottuma, ihoärsytys	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihäsjäykkyys	Tortikollis, lihasspasmit, raajakipu, tuki- ja liikuntaelimistön vaiva, niveljäykkyys	Leukalukko	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsanpidätyskyvytt ömyys, virtsaamisvaikeudet	Virtsaumpi, kastelu	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikaute en liittyvät haitat				Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoire yhtymä	
Sukupuolielime- t ja rinnat		Miehen seksuaalinen toimintahäiriö	Galaktorrea, gynekomastia, amenorrea	Priapismi, erektioiden lisääntyminen, erektiohäiriö	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kipu, voimattomuus, väsymys	Epämiellyttävä tuntemus rinnassa, jano	Kuumotus	
Tutkimukset		Painonlasku, painonnousu	Pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä, maksan toimintatestin poikkeava tulos	Veren laktaattidehydro- genaasi 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 normalistuivat useimmiten hoitoa keskeyttämättä. Prolaktiinitasojen noususta johtuvat mahdolliset kliiniset oireet (esim. gynekomastia ja rintojen suureneminen) olivat myös harvinaisia.

Pediatriiset ja nuoret potilaat, joilla on kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja, ja nuoret, joilla on skitsofrenia

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

Pediatriisilla potilailla tehdyissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian kliinisissä tutkimuksissa 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemukset tsiprasidonin yliannostuksesta ovat vähäisiä. Suun kautta vahvistetusti saatu suurin tsiprasidonin kerta-annos on 12 800 mg. Tällöin ilmoitettiin ekstrapyramidaalisia oireita ja QTc-ajan pitenemistä 446 ms:iin (ei sydämeen liittyviä jälkitauteja). Yleensä yliannostuksen jälkeen ilmoitetaan eniten ekstrapyramidaalisia oireita, uneliaisuutta, vapinaa ja ahdistuneisuutta.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, indolijohdokset, ATC-koodi: N05AE04

Vaikutusmekanismi

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 positroniemiisiotomografialla (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 antagonistin. Sen hoitovaikutuksen arvellaan välittyvän osittain näiden antagonististen vaikutusten kautta. Tsiprasidoni on myös voimakas 5-HT_{2C}- ja 5-HT_{1D}-reseptoreiden antagonistin, voimakas 5-HT_{1A}-reseptorin agonisti ja noradrenaliinin ja serotoniinin neuronaalisen takaisinoton estäjä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Skitsofrenia

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

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

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

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyn laajan turvallisuustutkimuksen tulokset:

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdystä yhden vuoden satunnaistetussa seurantatutkimuksessa, jossa oli mukana 18 239 skitsofreniapotilasta, oli tarkoituksena selvittää liittyykö tsiprasidonin QT-aikaa pidentävä vaikutus lisääntyneeseen ei-itsemurhakuolleisuusriskiin. Tässä tutkimuksessa, joka toteutettiin tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti, ei todettu eroa ei-itsemurhakuolleisuudessa (ensisijainen päätetapahtuma) tsiprasidoni- ja olantsapiiniiläkitysten 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 merkitsevästi viimeisellä käynnillä. Kahdentoista viikon tutkimuksessa haloperidolihoito (keskimääräinen vuorokausiannos 16 mg) vähensi MRS-pisteitä merkitsevästi 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.

Pediatriset potilaat

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 sairaalahoitossa 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 vaiheittain 1–2 viikon aikana tavoiteannokseen 120–160 mg vuorokaudessa potilailla, joiden paino oli ≥ 45 kg; ja 60–80 mg vuorokaudessa potilailla, 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 YMRS-kokonaispistemäärän avulla. Tässä kliinisessä tutkimuksessa keskimääräinen vuorokausiannos oli vähintään 45 kg painavilla potilailla 119 mg ja alle 45 kg painavilla potilailla 69 mg.

Bipolaarinen mania

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

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

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

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

Skitsofrenia

Pediatrinen skitsofreniaohjelma oli lyhytkestoinen, 6 viikon lumekontrolloitu tutkimus, jota seurasi 26 viikon avoin jatkotutkimus. Sen tarkoituksena oli selvittää suun kautta otettavan tsiprasidonin (40–80 mg 2 kertaa vuorokaudessa ruoan kanssa) tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä pitkäaikaisen annon aikana 13–17-vuotiailla nuorilla tutkimushenkilöillä, joilla oli skitsofrenia. Tsiprasidonia koskeva pediatrinen skitsofreniatutkimus lopetettiin tehon puuttumisen vuoksi (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

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 -sulfoni, tsiprasidonisulfoksidi ja S-metyyliidihiydrotsiprasidoni. Kaikesta seerumissa olevasta lääkeaineesta muuttumatonta tsiprasidonia on noin 44 %.

Tsiprasidonilla on kaksi pääasiallista metaboliareittiä: pelkistyminen ja metylaatio S-metyyliidihiydrotsiprasidoniksi (osuus metaboliasta on noin 2/3) ja oksidatiivinen metabolia (osuus 1/3). Ihmisen maksan subsellulaarisilla fraktioilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että S-metyyliidihiydrotsiprasidoni muodostuu kahdessa vaiheessa. Nämä tutkimukset osoittavat, että ensimmäinen vaihe käsittää pääasiassa glutationin välittämän kemiallisen pelkistymisreaktion sekä aldehydioksidaasin välittämän entsyymaattisen pelkistymisreaktion. Toisessa vaiheessa tapahtuu tiolimetyyliitransferaasin välittämä metylaatio. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 on pääasiallinen tsiprasidonin oksidatiivista metaboliaa katalysoiva P450-sytokromi ja että CYP1A2 mahdollisesti myötävaikuttaa vähän metaboliaan. Tsiprasidonilla, S-metyyliidihiydrotsiprasidonilla ja tsiprasidonisulfoksidilla on *in vitro* -tutkimuksissa ollut ominaisuuksia, jotka saattavat johtaa QTc-ajan pitenemiseen. S-metyyliidihiydrotsiprasidoni 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 seulonnassa ei paljastunut merkittäviä farmakokineettisiä eroja tupakoivien ja tupakoimattomien välillä.

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

Koska munuaispuhdistuma ei vaikuta tsiprasidonin kokonaispuhdistumaan juuri lainkaan, on yhdenmukaista, ettei tsiprasidonialtistuksen havaittu suurenevan progressiivisesti, kun tsiprasidonia annettiin tutkimushenkilöille, joiden munuaistoiminnan aste vaihteli. Kun tsiprasidonia annettiin suun kautta 20 mg kahdesti vuorokaudessa seitsemän vuorokauden ajan, altistuminen oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) sairastaneilla 146 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 10–29 ml/min) sairastaneilla 87 % ja vaikeaa, dialyysihoitoa vaatinutta munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla 75 % terveiden tutkimushenkilöiden (kreatiniinipuhdistuma >70 ml/min) altistumisesta. Ei tiedetä, ovatko metaboliittien pitoisuudet seerumissa suurentuneet näillä potilailla. Potilailla, joilla oli kirroosin aiheuttama lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai B), suun kautta annetun tsiprasidonin pitoisuudet seerumissa olivat 30 % suuremmat ja terminaalinen puoliintumisaika noin 2 tuntia pitempi kuin normaaleilla potilailla. Ei tiedetä, miten maksan vajaatoiminta vaikuttaa seerumissa esiintyvien metaboliittien pitoisuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. 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 viivästyminen ilmeni sellaisilla emoilta mitatuilla plasman tsiprasidonipitoisuuksilla, jotka ekstrapoloituina ovat samaa luokkaa kuin hoitoannosten ihmiselle aiheuttamat enimmäispitoisuudet.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)

Povidoni K-25

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Indigokarmiini (E132)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC-Al): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 kovaa kapselia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 30563

40 mg: 30564

60 mg: 30565
80 mg: 30566

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. heinäkuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. syyskuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.9.2020