

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ziprasidon Pfizer 20 mg kapseli, kova  
Ziprasidon Pfizer 40 mg kapseli, kova  
Ziprasidon Pfizer 60 mg kapseli, kova  
Ziprasidon Pfizer 80 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tsiprasidonilla hoidetaan aikuisten skitsofreniaa.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

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

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

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

#### *Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksot*

Suositusannos kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksojen akuutissa hoidossa nuorille ja lapsille (10–17-vuotiaat) on 20 mg kerta-annos hoidon ensimmäisenä päivänä ruoan kanssa. Tämän jälkeen tsiprasidonin vuorokausiannos tulee jakaa kahteen annokseen, jotka otetaan ruoan kanssa. 1–2 viikon aikana vuorokausiannos nostetaan vaiheittain tavoiteannokseen 120–160 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on  $\geq 45$  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  $\geq 45$  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  $\geq 45$  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 turvallisuudesta ja tehosta lasten ja nuorten skitsofrenian hoidossa ei ole tietoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Antotapa

Suun kautta.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Todettu pidentynyt QT-aika.
- 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 tsiprasidonihoidon ei suositella, on kartoitettava potilaan aiemmat sairaudet (myös suvussa esiintyneet sairaudet arvioitava) ja tehtävä hänelle fyysinen lääkärintarkastus (ks. kohta 4.3).

##### *QT-aika*

Tsiprasidoni pidentää QT-aikaa annoksen mukaan lievästi tai kohtalaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Sitä ei pidä antaa samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka tunnetusti pidentävät QT-aikaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on merkittävä bradykardia. Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia ja hypomagnesemia, suurentavat vakavien rytmihäiriöiden riskiä, ja ne on korjattava ennen tsiprasidonihoidon aloitusta. Jos hoidettavalla potilaalla on stabiili sydänsairaus, on harkittava EKG-tutkimusta ennen hoidon aloittamista.

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

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

##### *Pediatriset potilaat*

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

##### *Maligni neuroleptioireyhtymä*

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

##### *Vakavat ihoreaktiot*

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.

##### *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 Ziprasidon Pfizerin 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.

Ziprasidon Pfizeria 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.

### *Hyperprolaktinemia*

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

### *Laktoosia sisältävät lääkevalmisteet*

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

### *Ziprasidon Pfizer sisältää natriumia*

Ziprasidon Pfizer sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli. 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 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 lääkevalmisteen tai alkoholin kanssa.

#### *Tsiprasidonin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin*

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

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

Litium: Samanaikainen tsiprasidonin anto ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

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

Saatavilla on rajoitetusti tietoa yhteislääkityksestä mielialalääkkeisiin kuuluvan karbamatsepiinin kanssa.

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

#### *Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset tsiprasidoniin*

CYP3A4:n estäjä ketokonatsoli (400 mg/vrk), joka on myös P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä, suurensi seerumin tsiprasidonipitoisuuksia alle 40 %. Seerumin s-metyyli-dihydrotsiprasidonipitoisuus suureni 55 % ja tsiprasidonisulfoksidi-pitoisuus 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-gp:n substraatti. Tämän havainnon merkitys ihmisille *in vivo* ei ole vielä tiedossa. Koska tsiprasidoni on CYP3A4:n substraatti ja koska CYP3A4:n ja P-gp:n induktio liittyvät toisiinsa, samanaikainen anto CYP3A4:n ja P-gp:n induktorien, kuten karbamatsepiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman kanssa voisi pienentää tsiprasidonin pitoisuutta plasmassa.

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

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

### *Serotonergiset lääkevalmisteet*

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

### *Proteiineihin sitoutuminen*

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

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

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

### *Raskaus*

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

### *Antipsykoottisten lääkkeiden luokkavaikutus*

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

### *Imetys*

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

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

kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja, yleisimmät haittavaikutukset olivat sedaatio, päänsärky ja uneliaisuus.

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

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

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio	
Infektiot		Nuha			
Veri ja imukudos				Lymfopenia, eosinofilia	
Umpieritys			Hyperprolaktinemia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahalun lisääntyminen	Hypokalsemia	
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	Pyörtöminen, 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	Okulogyryinen kriisi, valonarkuus, silmien kuivuminen	Heikkonäköisyys, silmien kutina	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, korvien soiminen, korvakipu		
Sydän		Takykardia	Sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia	
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine	Hypertensiivinen kriisi, ortostaattinen hypotensio, hypotensio	Systolinen hypertensio, diastolinen hypertensio, labiili verenpaine	Laskimoembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Puristava tunne kurkussa, hengenahdistus, suunielun kipu	Laryngospasmi, hikka	
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ummetus, syljen liikaeritys, suun kuivuminen, dyspepsia	Dysfagia, mahatulehdus, gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsavaiva, kielen sairaus, ilmavaivat	Löysä uloste	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
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		Lihaskrämpäisyys	Tortikollis, lihasspasmit, raajakipu, tuki- ja liikuntaelämäntö vaiva, nivelkrämpäisyys	Leukalukko	
Munuaiset ja virtsatie			Virtsanpäätyäskyvyttömyys, virtsaamisvaikeudet	Virtsauampi, kastelu	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä	
Sukupuolielimet ja rinnat		Miehen seksuaalinen toimintahäiriö	Galaktorrea, gynekomastia, amenorrea	Priapismi, erektioiden lisääntyminen, erektiohäiriö	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kipu, voimattomuus, väsymys	Epämiellyttävä tunne rinnassa, jano	Kuumotus	
Tutkimukset		Painonlasku, painonnousu	Pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä, maksan toimintatestin poikkeava tulos	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<sub>c</sub>-ajan todettiin pidentyneen yli 500 millisekuntiin kolmella potilaalla 3 266:sta (0,1 %) tsiprasidoniryhmässä ja yhdellä potilaalla 538:sta (0,2 %) lumelääkeryhmässä. Samansuuntaisia löydöksiä havaittiin kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja.

Skitsofreniaa koskeneissa kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa prolaktiinitasot kohosivat joillakin tsiprasidonia ylläpitohoitona saaneilla potilailla, mutta normalisuiivat useimmiten hoitoa keskeyttämättä. Prolaktiinitasojen noususta johtuvat mahdolliset kliiniset oireet (esim. gynekomastia ja rintojen suureneminen) olivat myös harvinaisia.

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

Lumekontrolloidussa kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimuksessa (10–17-vuotiailla) tavallisimmat haittavaikutukset (raportoitiin yli 10 %:lla potilaista) olivat sedaatio, uneliaisuus, päänsärky, väsymys,



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

Pediatriisilla potilailla tehdyissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian kliinisissä tutkimuksissa tsiprasidonin käyttöön yhdistyi annoksesta riippuva, lievä tai kohtalainen QT-ajan piteneminen samalla tavalla kuin aikaisemmin on todettu aikuisilla potilailla. Toonis-kloonisia kouristuskohtauksia tai hypotensiota ei raportoitu pediatriisilla potilailla tehdyissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 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 aspiraatorisriskin oksennuttamisen yhteydessä. Kardiovaskulaarinen valvonta on aloitettava heti, ja siihen pitäisi kuulua jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Tsiprasidonille ei ole mitään spesifistä vastalääkettä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

## *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 tehdystä yhden vuoden satunnaistetusta seurantatutkimuksesta, 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 sairaalahoitajaksoja, mikä johtui pääasiassa eroista psykiatrisen sairaalahoitajaksojen 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 tyypin 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 tyypin I kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle, jonka akuuttiin tai sekamuotoiseen maniajaksoon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä, ja joilla lähtötilanteessa Y-MRS -pistemäärä oli  $\geq 17$ . 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  $\geq$  45 kg; ja 40–80 mg vuorokaudessa [20–40 mg 2 kertaa vuorokaudessa] potilailla, joiden paino oli < 45 kg). Ensimmäisenä päivänä potilaat saivat 20 mg kerta-annoksen. Sen jälkeen vuorokausiannos (jaettuna kahteen annokseen) nostettiin vaiheittain 1–2 viikon aikana tavoiteannokseen 120–160 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino oli  $\geq$  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.

## Pediatriset tutkimukset

### *Bipolaarinen mania*

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

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

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

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

### *Skitsofrenia*

Pediatrinen skitsofreniaohjelma oli lyhykestoinen, 6 viikon lumekontrolloitu tutkimus (A1281134), jota seurasi 26 viikon avoin jatkotutkimus (A1281135). Sen tarkoituksena oli selvittää suun kautta otettavan tsiprasidonin (40–80 mg 2 kertaa vuorokaudessa ruoan kanssa) tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä pitkäaikaisen annon aikana 13–17-vuotiailla nuorilla tutkimushenkilöillä, joilla oli skitsofrenia. Pfizer lopetti Ziprasidon Pfizer -valmistetta koskevan pediatrisen skitsofreniatutkimuksen 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 tila saavutetaan 1–3 vuorokaudessa. Laskimoon annetun tsiprasidonin puhdistuma on keskimäärin 5 ml/min/kg. Noin 20 % annoksesta erittyä 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-metyyliidihydrotsiprasidoni. Kaikesta seerumissa olevasta lääkeaineesta muuttumatonta tsiprasidonia on noin 44 %.

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

Tsiprasidonilla, S-metyyliidihydrotsiprasidonilla ja tsiprasidonisulfoksidilla on *in vitro* -tutkimuksissa ollut ominaisuuksia, jotka saattavat johtaa QTc-ajan pitenemiseen. S-metyyliidihydrotsiprasidoni 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, 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.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselikuori

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

#### Painoväri

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### *Läpipainopakkaukset*

Ziprasidon Pfizer -kapselit on pakattu alumiinifoliolla päällystettyihin Al/PVC/PVA-läpipainopakkauksiin, jotka ovat pahvikotelossa.

Pakkauskoot ovat: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

29465 (20 mg), 29466 (40 mg), 29467 (60 mg), 29468 (80 mg)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.2.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.12.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.10.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziprasidon Pfizer 20 mg kapsel, hård  
Ziprasidon Pfizer 40 mg kapsel, hård  
Ziprasidon Pfizer 60 mg kapsel, hård  
Ziprasidon Pfizer 80 mg kapsel, hård

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

#### Hjälpämnen med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

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

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ziprasidon är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna.

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

Rekommenderad dos vid akut behandling av schizofreni och maniska episoder vid bipolär sjukdom är 40 mg två gånger per dygn i samband med måltid. Beroende på patientens kliniska status kan dygnsdosen senare ökas upp till maximalt 80 mg två gånger per dygn. Vid behov kan man gå över till den maximalt rekommenderade dosen redan på behandlingens tredje dag.

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

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

#### *Äldre patienter*

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

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

#### *Pediatrik population*

#### *Manisk episod vid bipolär sjukdom*

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

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

#### *Schizofreni*

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

#### Administreringssätt

Oral användning.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd förlängning av QT-intervallet.
- Kongenitalt långt QT-syndrom.
- Nyligen inträffad akut hjärtinfarkt.
- Okompenserad hjärtsvikt.
- Arytmier behandlade med klass IA- och III-antiarytmika.



- Samtidig användning av läkemedel som förlänger QT-intervallet, t.ex. klass IA- och III-antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloracin, gatifloracin, moxifloracin, dolasetronmesilat, meflokin, sertindol och cisaprid (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

##### *QT-intervall*

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

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

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

##### *Pediatrik population*

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

##### *Malignt neuroleptikasyndrom*

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

##### *Allvarliga hudreaktioner*

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

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

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

##### *Tardiv dyskinesi*

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

##### *Fall*

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

### *Kramper*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Ökad risk för cerebrovasculära händelser hos dementa patienter*

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

### *Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens*

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

Ziprasidon Pfizer är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

### *Venös tromboemboli*

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

### *Priapism*

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

### *Hyperprolaktinemi*

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

### *Läkemedel som innehåller laktos*

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

### *Ziprasidon Pfizer innehåller natrium*

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier av ziprasidon i kombination med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte utförts. En additiv effekt av ziprasidon och dessa läkemedel kan inte uteslutas och därför ska ziprasidon inte ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet. Sådana läkemedel är t.ex. klass IA- och III-antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesilat, meflokin, sertindol och cisaprid (se avsnitt 4.3).

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

#### *Centralt verkande läkemedel/alkohol*

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

#### *Ziprasidons inverkan på andra läkemedel*

En *in vivo* -studie med dextrometorfan visade ingen tydlig hämning av CYP2D6 vid plasmakoncentrationer som var 50 % lägre än de nivåer som uppnås efter 40 mg ziprasidon två gånger per dygn. *In vitro* -studiedata tyder på att ziprasidon skulle kunna vara en svag hämmare av CYP2D6 och CYP3A4. Det är dock osannolikt att ziprasidon har en kliniskt relevant påverkan på farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av dessa cytokrom P450-isoenzymer.

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

Litium: Samtidig behandling med ziprasidon visade ingen förändring av farmakokinetiken för litium.

Då både ziprasidon och litium kan orsaka kardiella överledningsrubbningar kan kombinationen av dessa läkemedel utgöra en risk för farmakodynamisk interaktion, inklusive risk för arytmier. Ingen ökad klinisk risk har dock setts med kombinationen ziprasidon och litium i kontrollerade kliniska studier, jämfört med enbart litium.

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

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

#### *Andra läkemedels inverkan på ziprasidon*

CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg/dygn), som också är en hämmare av P-glykoprotein (P-gp), ökade serumkoncentrationerna av ziprasidon med under 40 %. Serumkoncentrationerna av S-metyldihydroziprasidon och ziprasidonsulfoxid, vid förväntat  $T_{max}$  för ziprasidon, ökade med 55 % respektive 8 %. Ingen ytterligare förlängning av QTc observerades. Förändringar i farmakokinetiken på grund av samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare är sannolikt inte av klinisk betydelse och dosjustering är därför inte nödvändigt. *In vitro* -data och data från djurstudier indikerar att ziprasidon kan vara ett P-gp-substrat. Relevansen för detta hos människa *in vivo* är ännu inte känd. Eftersom ziprasidon är ett CYP3A4-substrat och eftersom induktion av CYP3A4 och P-gp hänger samman kan en samtidig administrering med CYP3A4- och P-gp-inducerare, såsom karbamazepin, rifampicin och johannesört, orsaka minskade plasmakoncentrationer av ziprasidon.

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

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

#### *Serotonerga läkemedel*

Ett fåtal fall av serotonergt syndrom har rapporterats med tidsmässigt samband med terapeutisk användning av ziprasidon i kombination med andra serotonerga läkemedel (såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare) (se avsnitt 4.8). Symtomen på serotonergt syndrom kan omfatta förvirring, agitation, feber, svettningar, ataxi, hyperreflexi, myoklonus och diarré.

#### *Proteinbindning*

Ziprasidon binder i hög grad till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen av ziprasidon in vitro ändrades inte av warfarin eller propranolol, två läkemedel med höggradig proteinbindning. Ziprasidon förändrade inte heller bindningen av dessa läkemedel till humana plasmaproteiner. Läkemedelsinteraktion med ziprasidon på grund av förskjutning är därför inte sannolik.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

##### *Graviditet*

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

##### *Klasseffekt av antipsykotika*

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

##### *Amning*

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

##### *Fertilitet*

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

Antikonception – Fertila kvinnor ska använda en lämplig antikonceptionsmetod.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

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

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

Alla biverkningar anges efter organsystem och frekvens: *mycket vanliga* ( $\geq 1/10$ ), *vanliga* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *mindre vanliga* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *sällsynta* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *mycket sällsynta* ( $< 1/10\ 000$ ), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion	
Infektioner och infestationer		Snuva			
Blodet och lymfsystemet				Lymfopeni, eosinofili	
Endokrina systemet			Hyperprolaktinemi		
Metabolism och nutrition			Ökad aptit	Hypokalcemi	
Psykiska störningar	Sömlöshet	Mani, agitation, ångest, rastlöshet	Panikångest, mardrömmar, nervositet, symtom på depression, nedsatt libido	Hypomani, bradykardi, anorgasmi, emotionell avtrubning	
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnighet, huvudvärk	Dystoni, extrapyramidal störning, parkinsonism, tardiv dyskinesi, dyskinesi, hypertoni, akatisi, tremor, svindel, sedation	Svimmelhet, grand mal-anfall, ataxi, akinesi, rastlösa ben, gångstörning, dregling, parestesi, hypestesi, dysartri, uppmärksamhetsstörning, hypersomni, letargi	Malignt neuroleptikasyndrom, serotonin syndrom, ansiktsparalys, pares	
Ögon		Dimsyn, nedsatt syn	Okulogyr kris, fotofobi, torra ögon	Nedsatt synförmåga, ögonklåda	
Öron och balansorgan			Yrsel, tinnitus, öronsmärta		
Hjärtat		Takykardi	Hjärtklappning	Torsades de pointes	
Blodkärl		Högt blodtryck	Hypertensiv kris, ortostatisk hypotension, hypotension	Systolisk hypertension, diastolisk hypertension, labilt blodtryck	Venös emboli
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Trånghets känsla i halsen, andnöd, orofaryngeal smärta	Laryngospasm, hicka	
Magtarmkanalen		Kräkning, diarré, illamående, förstoppning, hypersalivation, muntorrhet, dyspepsi	Dysfagi, gastrit, gastroesofageal refluxsjukdom, magbesvär, sjukdom i tunga, gasbesvär	Lös avföring	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Urtikaria, makulopapulöst utslag, akne, hårfall	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), psoriasis, angioödem, allergisk dermatit, ansiktssvullnad, erytem, papulöst utslag, hudirritation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelstelhet	Tortikollis, muskelspasmer, smärta i extremitet, besvär i stöd- och rörelseorganen, ledstelhet	Käkspärr	
Njurar och urinvägar			Urininkontinens, urineringssvårigheter	Urinretention, enures	

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Neonatalt utsättningsyndrom	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion hos män	Galaktorré, gynekomasti, amenorré	Priapism, ökad erektion, erektil dysfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber, smärta, asteni, trötthet	Obehagskänsla i bröstet, törst	Värme-känsla	
Undersökningar		Vikt-nedgång, viktökning	Förlängt QT-intervall på EKG, avvikande resultat i leverfunktionstest	Ökning av laktatdehydrogenas i blodet	

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

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

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

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

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

*Ytterligare information om kliniska prövningar*

#### *Schizofreni*

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

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

I en dubbelblind jämförande schizofrenistudie mättes metabola parametrar, såsom vikt, fasteinsulinvärden, total kolesterol, triglycerider och insulinresistensindex (IR). Hos patienter som fick

ziprasidon observerades inga signifikanta förändringar från baslinjevärdet för någon av dessa metabola parametrar.

#### *Resultat från en stor säkerhetsstudie genomförd efter godkännande för försäljning*

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

#### *Manisk episod vid bipolär sjukdom*

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

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

#### Pediatrika studier

##### *Bipolär mani*

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

I en klinisk fyraveckorsstudie för barn och ungdomar (10–17 år) med maniska episoder vid bipolär störning sågs inga skillnader mellan ziprasidon- och placebobehandlade patienter med avseende på



kroppsvikt, fasteblodssocker, total kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridförändringar i förhållande till studiestart.

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

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

### *Schizofreni*

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Absorption*

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

### *Distribution*

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

### *Metabolism och eliminering*

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

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

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

Ziprasidon metaboliseras primärt via två vägar: dels reduktion och metylering för generering av S-metyldihydroziprasidon (svarar för cirka 2/3 av metabolismen) och oxidativ metabolism (svarar för 1/3). *In vitro*-studier, där man använt humana subcellulära fraktioner från levern, tyder på att S-metyldihydroziprasidon uppnås efter två steg. Dessa studier tyder på att det första steget omfattar huvudsakligen kemisk reduktion medierad av glutation samt enzymatisk reduktion medierad av aldehydoxidase. Det andra steget innebär metylering medierad av tiolmetyltransferas. *In vitro*-studier tyder på att CYP3A4 är det huvudsakliga cytokrom P450 som katalyserar oxidativ metabolism av ziprasidon, möjligen även med ett mindre bidrag från CYP1A2.

Ziprasidon, S-metyldihydroziprasidon och ziprasidonsulfoxid har, när de testats *in vitro*, egenskaper som kan förutsäga en QTc-förlängande effekt. S-metyldihydroziprasidon elimineras huvudsakligen i feces via galla och med ett mindre bidrag från CYP3A4-katalyserad metabolism. Ziprasidonsulfoxid elimineras via renal utsöndring och genom sekundär metabolism katalyserad av CYP3A4.

### *Speciella patientgrupper*

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

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

I enlighet med att renalt clearance bidrar väldigt lite till totalt clearance sågs inga progressiva ökning av ziprasidonexponeringen vid administrering till försökspersoner med varierande njurfunktion. Exponeringen hos patienter med mildt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–29 ml/min) och svårt nedsatt njurfunktion (dialyskrävande) var 146 %, 87 % respektive 75 % av exponeringen hos friska försökspersoner (kreatininclearance > 70 ml/min) efter peroral administrering av 20 mg två gånger per dygn i sju dagar. Det är okänt huruvida serumkoncentrationerna av metaboliterna är förhöjda hos dessa patienter.

Vid mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A eller B), orsakad av cirros, var serumkoncentrationerna för ziprasidon efter oral administrering 30 % högre och den terminala halveringstiden cirka 2 timmar längre än hos patienter med normal funktion. Effekterna av nedsatt leverfunktion på metaboliternas koncentration i serum är inte kända.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktionsstudier på råttor och kaniner har ziprasidon inte visat några tecken på teratogenicitet. Negativa effekter på fertilitet och minskad vikt hos ungar observerades vid doser som förorsakade biverkningar hos modern såsom minskad viktökning. Ökad perinatal dödlighet och försenad funktionell utveckling hos ungar skedde vid plasmakoncentrationer hos modern som extrapolerade är i nivå med maximala koncentrationer hos människor vid terapeutiska doser.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Magnesiumstearat

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat (natriumdodecylsulfat)

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

#### Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol (E1520)

Kaliumhydroxid (E525)

Ammoniumhydroxid (E527)

Svart järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### *Blisterförpackningar*

Ziprasidon Pfizer kapslarna är förpackade i en kartong innehållande Al/PVC/PVA-blisterförpackningar belagda med aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

29465 (20 mg), 29466 (40 mg), 29467 (60 mg), 29468 (80 mg)

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.2.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 9.12.2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.10.2021