

## VALMISTEYHTEENVETO

### 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 tsiprasidonivetetyylisulfaattia, joka vastaa 20 mg tsiprasidonia.

#### Ziprasidon Krka 40 mg kovat kapselit

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

#### Ziprasidon Krka 60 mg kovat kapselit

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

#### Ziprasidon Krka 80 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää tsiprasidonivetetyylisulfaattia, 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  $\geq 45$  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 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  $\geq 45$  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 turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten skitsofrenian hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### Antotapa

Suun kautta.

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

### 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, kiertohuimausta, 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). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen 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 kävelyhäiriötä, 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*

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

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

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä on hieman kohonnut kuolleisuusriski 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 tsiprasidonihoitoa aloittamista sekä hoidon aikana, ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

#### *Priapismi*

Priapismitapauksia on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden, mukaan lukien tsiprasidonin, käytön yhteydessä. Kuten muillakin psyykkisiin 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 lääkeaineita ovat esimerkiksi ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, arseenitrioksidi, halofantriini, levometadyyliasetatti, mesoridatsiini, tiordatsiini, 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 (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 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 serotoniinireyhtymä, joka on liittynyt ajallisesti tsiprasidonihoidon yhdessä muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) kanssa (ks. kohta 4.8). Serotoniinireyhtymän tunnusmerkkejä voivat olla sekavuus, agitaatio, kuume, hikoilu, ataksia, hyperrefleksia, myoklonus ja ripuli.

### **Proteiineihin sitoutuminen**

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

## **4.6 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/tai 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. Ziprasidon Krka -valmistetta 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 tsiprasidonihoidoa, imetys 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. 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 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 (ei voida arvioida käytössä olevasta aineistosta)
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio	
Infektiot		Nuha			
Veri ja imukudos				Lymfopenia, eosinofilia	
Umpieritys			Hyperprolaktinemia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahalun lisääntyminen	Hypokalsemia	
Psykykkiset 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, liikaunisuus, letargia	Maligni neuroleptisyndrooma, serotoniini-syndrooma, 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	Laskimo-embolia
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	
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		Lihask jäykkyys	Tortikollis, lihasspasmit, raajakipu, tuki- ja liikuntaelimistön vaiva, niveljäykkyys	Leukalukko	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsanpidätyskyvyttömyys, virtsaamisvaikeudet	Virtsaumpi, 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	Epämielittävä tuntemus rinnassa, jano	Kuumotus	
Tutkimukset		Painonlasku, painonnousu	Pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä, maksan	Veren laktatidehydrogenaasi kohonnut	



			toimintatestin poikkeava tulos		
--	--	--	-----------------------------------	--	--

Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja koskeneissa lyhyt- ja pitkäkestoisissa kliinisissä tsiprasidonitutkimuksissa toonis-klooniset kouristuskohtaukset ja hypotensio olivat melko harvinaisia: niitä esiintyi alle 1 %:lla tsiprasidonilla hoidetuista potilaista.

Tsiprasidoni pidentää QT-aikaa annoksen mukaan lievästi tai kohtalaisesti (ks. kohta 5.1). Kliinisissä skitsofreniatutkimuksissa saatujen EKG-tulosten mukaan QT-aika piteni 30–60 ms 12,3 prosentilla (976/7 941) tsiprasidonilla hoidetuista potilaista ja 7,5 prosentilla (73/975) lumelääkettä saaneista potilaista. QT-aika piteni yli 60 ms 1,6 prosentilla (128/7 941) tsiprasidonilla hoidetuista potilaista ja 1,2 prosentilla (12/975) lumelääkettä saaneista potilaista. QTc-ajan todettiin pidentyneen yli 500 millisekuntiin kolmella potilaalla 3 266:sta (0,1 %) tsiprasidoniryhmässä ja yhdellä potilaalla 538:sta (0,2 %) lumelääkeryhmässä. Samansuuntaisia löydöksiä havaittiin kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja.

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

#### *Pediatriset potilaat*

Lumekontrolloiduissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimuksissa (10–17-vuotiailla) tavallisimmat haittavaikutukset (yleisyys yli 10 %:lla potilaista) olivat: sedaatio, uneliaisuus, päänsärky, väsymys, pahoinvointi, heitehuimaus, oksentelu, heikentynyt ruokahalu ja ekstrapyramidaalioireet.

Lumekontrolloidussa skitsofreniatutkimuksessa (13–17-vuotiailla) tavallisimmat haittavaikutukset (yleisyys yli 10 %:lla potilaista) olivat uneliaisuus ja ekstrapyramidaalioireet. Tsiprasidonin turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla oli yleisesti samankaltainen kuin aikuisilla. Pediatrisissa tutkimuksissa havaittiin kuitenkin sedaation ja uneliaisuuden korkeaa ilmaantuvuutta.

Pediatrisilla potilailla tehdyissä 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 pediatrisilla potilailla tehdyissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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 aspiraatorisikin 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 D<sub>2</sub>-dopamiinireseptoreihin ja vielä huomattavasti suurempi affiniteetti 5-HT<sub>2A</sub>-serotoniinireseptoreihin. Reseptorin salpaus oli yli 80 % 5-HT<sub>2A</sub>serotoniinireseptoreissa ja yli 50 % D<sub>2</sub>-dopamiinireseptoreissa 12 tunnin kuluttua tsiprasidonin 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen positroniemissiotomografialla (PET) mitattuna. Tsiprasidoni reagoi myös 5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>1D</sub>- ja 5-HT<sub>1A</sub>-serotoniinireseptoreiden kanssa, ja sen affiniteetti niihin on yhtä suuri tai suurempi kuin D<sub>2</sub>-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<sub>2A</sub>-serotoniinireseptorin että D<sub>2</sub>-dopamiinireseptorin antagonisti. Sen hoitovaikutuksen arvellaan välittyvän osittain näiden antagonististen vaikutusten kautta. Tsiprasidoni on myös voimakas 5-HT<sub>2C</sub>- ja 5-HT<sub>1D</sub>-reseptoreiden antagonisti, voimakas 5-HT<sub>1A</sub>-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 seurantatutkimuksesta, jossa oli mukana 18 239 skitsofreniapotilasta, oli tarkoituksena selvittää liittyykö tsiprasidonin QT-aikaa pidentävä vaikutus lisääntyneeseen ei-itsemurhakuolleisuusrisktiin. Tässä tutkimuksessa, joka toteutettiin tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti, ei todettu eroa ei-itsemurhakuolleisuudessa (ensisijainen päätetapahtuma) tsiprasidoni- ja olantsapiiniilääkitysten 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 maniaassa 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 tsiprasidonihoidon (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 haloperidolihoidon (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.

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

### Pediatriset potilaat

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 sairaalahoitossa 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) lumelääkkeeseen. 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  $\geq 45$  kg; ja 60-80 mg vuorokaudessa potilailla, joiden paino oli  $< 45$  kg. Annostelu, jossa aamuannos oli 20 mg tai 40 mg pienempi kuin iltannos, oli myös mahdollinen. Neljän viikon hoidon jälkeen tsiprasidonin teho oli lumehoidon 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.

### *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 tyypin 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 lumehoidon eivät eronneet painon, paastoverensokerin, kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien muutosten suhteen lähtötilanteeseen verrattuna.

Myyntiluvan saamisen jälkeen tsiprasidonin tehoa kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon arvioitiin pediatrisilla potilailla (n = 171 [turvallisuusjoukko]; n = 168 [ITT joukko]), jotka täyttivät DSM-5 luokituksen kaksisuuntaiselle tyypin I mielialahäiriölle (maaninen tai sekamuoto) lähtötasolla. Tutkimus vertasi suun kautta joustavasti annosteltua tsiprasidonia (80-160 mg/vrk [40-80 mg kaksi kertaa vuorokaudessa] potilailla, jotka painoivat  $\geq 45$  kg; 40-80 mg/vrk [20-40 mg kaksi kertaa vuorokaudessa] potilailla, jotka painoivat  $< 45$  kg) lumelääkkeeseen yli 4 viikon ajan. Tutkimus osoitti, että tsiprasidoni oli

ylivoimainen lumelääkkeeseen verrattuna lähtötasolta 4 viikkoon asti Y-MRS totaalipisteissä. Tutkimus ei osoittanut mitään keskimääräisesti merkittävää eroa tsiprasidoni- ja lumelääkepotilaiden välillä paastoglukoosin, kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin tai triglyseriinitasojen muutosten suhteen lähtötilanteeseen verrattuna.

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

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

### *Skitsofrenia*

Pediatriinen skitsofreniaohjelma oli lyhykestoinen, 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 pediatriinen 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-metyylidihydrotsiprasidoni. Kaikesta seerumissa olevasta lääkeaineesta muuttumatonta tsiprasidonia on noin 44 %.

Tsiprasidonilla on kaksi pääasiallista metaboliareittiä: pelkistyminen ja metylaatio

S-metyylidihydrotsiprasidoniksi (osuus metaboliasta on noin 2/3) ja oksidatiivinen metabolia (osuus 1/3).

Ihmisen maksan subsellulaarisilla fraktioilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että

S-metyylidihydrotsiprasidoni muodostuu kahdessa vaiheessa. Nämä tutkimukset osoittavat, että ensimmäinen vaihe käsittää pääasiassa glutationin välittämän kemiallisen pelkistymisreaktion sekä aldehydioksidaasin välittämän entsymaattisen pelkistymisreaktion. Toisessa vaiheessa tapahtuu tiolimetyyli transferaasin 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-metyylidihydrotsiprasidonilla ja tsiprasidonisulfoksidilla on *in vitro* -tutkimuksissa ollut ominaisuuksia, jotka saattavat johtaa QTc-ajan pitenemiseen. S-metyylidihydrotsiprasidoni 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 farmakokineetiikassa 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 %, keskivaikkea 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 keskivaikkea 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 viivästymistä ilmeni sellaisilla emoilta mitatuilla plasman tsiprasidonipitoisuuksilla, jotka ekstrapoloituna 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 pakkausko (pakkauskoot)**

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

Kaikkia pakkauskoja 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**

3.6.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziprasidon Krka 20 mg hårda kapslar  
Ziprasidon Krka 40 mg hårda kapslar  
Ziprasidon Krka 60 mg hårda kapslar  
Ziprasidon Krka 80 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Ziprasidon Krka 20 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 20 mg ziprasidon som ziprasidonvätesulfat.

#### Ziprasidon Krka 40 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 40 mg ziprasidon som ziprasidonvätesulfat.

#### Ziprasidon Krka 60 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 60 mg ziprasidon som ziprasidonvätesulfat.

#### Ziprasidon Krka 80 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 80 mg ziprasidon som ziprasidonvätesulfat.

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

#### 20 mg hårda kapslar:

Kapselns överdel är pastellgrön, kapselns underdel är vit. Kapseln innehåller ett pulver som är ljusrosa till brunt i färgen.

#### 40 mg hårda kapslar:

Kapselns överdel är mörkgrön, kapselns underdel är pastellgrön. Kapseln innehåller ett pulver som är ljusrosa till brunt i färgen.

#### 60 mg hårda kapslar:

Kapselns överdel är mörkgrön, kapselns underdel är vit. Kapseln innehåller ett pulver som är ljusrosa till brunt i färgen.

#### 80 mg hårda kapslar:

Kapselns överdel är pastellgrön, kapselns underdel är vit. Kapseln innehåller ett pulver som är ljusrosa till brunt i färgen.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ziprasidon är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna.

Ziprasidon är indicerat för behandling av maniska eller blandade episoder av moderat svårighetsgrad vid bipolär sjukdom hos vuxna och barn och ungdomar mellan 10 och 17 år (prevention av bipolära episoder har inte fastställts, se avsnitt 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### *Vuxna*

Den rekommenderade dosen vid akut behandling av schizofreni och bipolär mani är 40 mg två gånger dagligen i samband med måltid. Beroende på individuell klinisk status kan den dagliga dosen justeras upp till maximalt 80 mg två gånger dagligen. Vid behov kan dosen ökas så att den maximalt rekommenderade dosen nås redan på behandlingens tredje dag.

*Det är särskilt viktigt att inte överskrida maximalt rekommenderad dos då säkerhetsprofilen vid doser över 160 mg/dag inte fastställts och ziprasidon kan orsaka en dosrelaterad förlängning av QT intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.4).*

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

#### *Äldre*

En lägre startdos rekommenderas inte rutinemässigt till patienter över 65 år, men bör övervägas när kliniska faktorer motiverar detta.

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Till patienter med leverinsufficiens bör en lägre dos övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

##### *Bipolär mani:*

Rekommenderad startdos vid akut behandling av maniskt skov av bipolär sjukdom hos pediatrika patienter (i åldern 10 till 17 år) är 20 mg en gång dagligen intaget i samband med måltid. Ziprasidon bör därefter ges två gånger dagligen i samband med måltid och bör inom 1-2 veckor titreras upp till en måldos av 120-160 mg dagligen för patienter som väger  $\geq 45$  kg, eller till en måldos av 60-80 mg dagligen för patienter som väger  $< 45$  kg. Efterföljande dosering bör anpassas till den enskilda patientens kliniska status inom intervallet 80-160 mg dagligen för patienter som väger  $\geq 45$  kg eller 40-80 mg dagligen för patienter som väger  $< 45$  kg. Ojämnt fördelad dygnsdosering, med morgondos 20 mg eller 40 mg lägre än kvälldos, var tillåten i den kliniska studien (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Det är av särskild vikt att inte överstiga den viktbaserade rekommendationen för maxdos då säkerhetsprofilen över denna maxdos (160 mg dagligen för barn som väger  $\geq 45$  kg och 80 mg för barn som väger  $< 45$  kg) inte har säkerställts och då ziprasidon kan leda till en dosrelaterad förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

##### *Schizofreni:*

Säkerhet och effekt för ziprasidon för pediatrika patienter med schizofreni har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### Administreringsätt



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 behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet, så som klass IA och III antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolansetronmesylat, meflokin, sertindol eller cisaprid. (Se avsnitt 4.4. och 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Anamnes inklusive utvärdering av familjens sjukdomshistoria och en fysisk undersökning bör utföras för att identifiera de patienter till vilka ziprasidonbehandling ej 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 bör ej ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter med signifikant bradykardi. Elektrolytstörningar såsom hypokalemi och hypomagnesemi ökar risken för maligna arytmier och bör korrigeras innan behandling med ziprasidon påbörjas. Om patienter med stabil hjärtsjukdom ska behandlas, rekommenderas en granskning av EKG innan medicinering med ziprasidon påbörjas.

Om hjärtsymtom, såsom palpitationer, yrsel, synkope eller kramper, uppstår bör risken för en malign hjärtarytmi beaktas och en kardiell utredning, inklusive ett EKG, bör genomföras. Om QT<sub>c</sub>-intervallet är längre än 500 millisekunder rekommenderas att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.3).

Efter lansering av produkten har sällsynta fall av *Torsade de pointes* rapporterats hos patienter med multipla bidragande riskfaktorer som tagit ziprasidon.

#### *Pediatrisk population*

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

#### *Malignt neuroleptika syndrom (MNS)*

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

#### *Allvarliga hudreaktioner*

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

Andra allvarliga hudreaktioner, exempelvis Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats vid exponering för ziprasidon.

Allvarliga hudreaktioner kan i vissa fall vara livshotande. Avbryt behandling med ziprasidon om allvarliga hudreaktioner uppträder.

### *Tardiv dyskinesi*

Det finns en risk att ziprasidon orsakar tardiv dyskinesi och andra tardiva extrapyramidala syndrom vid långtidsexponering. Patienter med bipolär sjukdom är särskilt känsliga för denna typ av symtom. Detta är vanligare vid längre behandlingstid och med ökad ålder. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder bör man överväga att reducera dosen eller avbryta behandlingen.

### *Fallolyckor*

Ziprasidon kan orsaka somnolens, yrsel, postural hypotoni, gånggrubning, vilket kan resultera i fallolyckor. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med förhöjd risk, och en lägre startdos ska övervägas (exempelvis för äldre eller försvagade patienter) (se avsnitt 4.2).

### *Kramper*

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med känd benägenhet för kramper.

### *Nedsatt leverfunktion*

Erfarenheten hos patienter med svår leverinsufficiens är begränsad varför ziprasidon ska användas med försiktighet i denna grupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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

En cirka 3-faldig ökning av risken för cerebrovasculära biverkningar har setts hos dementa patienter i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med vissa atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna ökade risk är ej känd. En ökad risk kan ej uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientgrupper. Ziprasidon bör användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

### *Ökad dödlighet hos äldre med demens*

Data från två stora observationsstudier visar att äldre patienter med demens vilka behandlas med antipsykotika har en något ökad risk för att dö och/eller potentiellt få cerebrovasculära biverkningar jämfört med dem som inte behandlas. Det finns inte tillräckligt med data för att ge en säker uppskattning av risken, och den bakomliggande orsaken till riskökningen är okänd.

Ziprasidon är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

### *Venös tromboembolism*

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med ziprasidon och preventiva åtgärder bör insättas.

### *Priapism*

Fall av priapism har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel, inklusive ziprasidon. Som hos andra antipsykotiska läkemedel verkar inte denna biverkan vara beroende av varken dosen eller behandlingens längd.

### *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 bendensitet.

### *Laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **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 ej utförts. En additiv effekt av ziprasidon och dessa läkemedel kan inte uteslutas, ziprasidon bör därför ej ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet, t ex klass IA och III antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridasin, tioridazin, pimozid, sparfloracin, gatifloracin, moxifloracin, dolasetronmesilat, meflokin, sertindol och cisaprid (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrisk population*

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

#### **CNS läkemedel/alkohol**

Med tanke på ziprasidons primära effekter, bör försiktighet iaktas när det tas tillsammans med andra centralt verkande läkemedel och 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 dagligen. *In vitro* data tyder på att ziprasidon skulle kunna vara en relativt 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 isoformer av cytokrom P450.

Orala antikonceptionsmedel: Behandling med ziprasidon gav ingen signifikant förändring av farmakokinetiken för östrogen (etinylöstradiol, ett CYP 3A4 substrat) eller progesteron.

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

Då ziprasidon och litium kan orsaka kardiella överledningsrubbningar kan kombinationen utgöra en risk för farmakodynamisk interaktion inkluderande 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 på patienter, visade samtidig behandling med ziprasidon och valproat att medelkoncentrationen av valproat hölls inom terapeutiskt nivå jämfört med då valproat gavs samtidigt med placebo.

#### **Andra läkemedels inverkan på ziprasidon**

CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg/dag), som även hämmar p-gp, ökade serumkoncentrationerna av ziprasidon med < 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 ej nödvändigt. *In vitro* data och data från djurförsök tyder på att ziprasidon kan vara ett P-glykoprotein (p-gp)-substrat. Relevansen för detta *in vivo* för människa är okänd. Eftersom ziprasidon är substrat för CYP3A4 och induktion av CYP3A4 och P-gp hänger samman kan samtidig användning med inducerare av CYP3A4 och p-gp, såsom karbamazepin, rifampin och Johannesört, orsaka minskade koncentrationer av ziprasidon.

Karbamazepinbehandling, 200 mg två gånger dagligen i 21 dagar, resulterade i en ca 35 % -ig minskning av ziprasidonexponeringen.

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 i samband med terapeutisk användning av ziprasidon i kombination med andra serotonerga läkemedel som SSRI (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 i human plasma. 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 fanns inga tecken på teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

### *Graviditet*

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

### *Antipsykotisk klassmärkning*

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive ziprasidon) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, muskelhypertoni, muskelhypoteni, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem. Nyfödda bör därför övervakas noga. Ziprasidon Krka bör inte användas under graviditet såvida inte absolut nödvändigt. Om utsättning av läkemedlet är nödvändig under graviditet, ska detta inte göras abrupt.

### *Amning*

Inga adekvata och välkontrollerade studier på ammande kvinnor har gjorts. I en individuell fallrapport konstaterades att ziprasidon kunde påvisas i bröstmjolk. Patienterna ska rådas att inte amma om de får ziprasidon. Om behandling är nödvändig bör man upphöra med amningen.

### *Fertilitet*

Inga adekvata och välkontrollerade studier på kvinnor och män som exponerats för ziprasidon har gjorts.

Antikonception – fertila kvinnor som får ziprasidon ska rådas att använda ett lämpligt preventivmedel.

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

Ziprasidon kan orsaka somnolens vilket skulle kunna påverka förmågan att köra bil och hantera maskiner. Patienter som förväntas köra bil eller hantera maskiner ska uppmanas att iaktta försiktighet.

## **4.8 Biverkningar**

Oralt administrerat ziprasidon har givits till cirka 6 500 vuxna patienter i kliniska studier (se avsnitt 5.1). De vanligaste läkemedelsbiverkningarna i schizofrenistudier var insomni, somnolens, huvudvärk och agitation. I kliniska studier på bipolär mani var de vanligaste läkemedelsbiverkningarna sedation, huvudvärk och somnolens.

Tabellen nedan omfattar läkemedelsbiverkningar baserade på kontrollerade studier på schizofreni och bipolär mani.

Alla läkemedelsbiverkningar 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).

Vissa av symtomen rapporterade som biverkningar kan vara symtom på underliggande sjukdom och/eller andra samtidigt intagna läkemedel.

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Vanliga <math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math></b>	<b>Mindre vanliga <math>\geq 1/1\ 000, &lt; 1/100</math></b>	<b>Sällsynta <math>\geq 1/10\ 000, &lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion	
Infektioner och infestationer		Rinit			
Blodet och lymfsystemet				Lymfopeni, förhöjt eosinofiltal	
Endokrina systemet			Hyperprolaktinemi		
Metabolism och nutrition			Ökad aptit	Hypokalcemi	
Psykiska störningar	Insomni	Mani, agitation, ångest, rastlöshet	Panikattack, mardrömmar, nervositet, depressionssymtom, nedsatt libido	Hypomani, bradyfreni, anorgasmi, emotionell avtrubning	
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, huvudvärk	Dystoni, extrapyramidalt störning, parkinsonism, tardiv dyskinesi, dyskinesi, hypertoni, akatisi, tremor, yrsel, sedation	Synkope, grand mal-anfall, ataxi, akinesi, restless legs-syndrom, gångrubbningar, dregling, parestesi, hypestesi, dysartri, uppmärksamhetsstörning, hypersomni, letargi	Malignt neuroleptika-syndrom, serotonin-syndrom, ansiktsförflamning, pares	
Ögon		Dimsyn, synnedsättning	Okulogyr kris, fotofobi, torra ögon	Amblyopi, ögonklåda	
Öron och balansorgan			Vertigo, tinnitus, öronvärk		
Hjärtat		Takykardi	Palpitationer	Torsade de pointes	
Blodkärl		Hypertoni	Hypertensiv kris, ortostatisk hypotoni, hypotoni	Systolisk hypertoni, diastolisk hypertoni,	Venös embolism

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)
				instabilt blodtryck	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Trångt svalg, dyspné, orofaryngeal smärta	Laryngospasm, hicka	
Magtarmkanalen		Kräkningar, diarré, illamående, förstoppning, ökad salivavsöndring, muntorrhet, dyspepsi	Dysfagi, gastrit, gastroesofageal refluxsjukdom, obehag från buken, obehag från tungan, tarmgaser	Lös avföring	
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Urtikaria, makulopapulära utslag, akne, alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), psoriasis, angioödem, allergisk dermatit, ansiktssvullnad, erytem, papulära utslag, hudirritation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelstelhet	Tortikollis, muskelkramper, smärta i extremiteter, muskuloskeletalt obehag, ledstelhet	Trismus	
Njurar och urinvägar			Urininkontinens, dysuri	Urinretention, enures	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Neonatal utsättningsyndrom	
Reproduktion s-organ och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion hos män	Galaktorré, gynekomasti, amenorré	Priapism, ökad erektion, erektil dysfunktion	

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)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, smärta, asteni, trötthet	Obehagskänsla i bröstkorgen, törst	Värmekänsla	
Undersökningar		Viktnedgång, viktökning	Förlängt QT-intervall på EKG, onormala leverfunktionstester	Ökning av laktatdehydrogenas	

I kliniska korttids- och långtidsstudier av schizofreni och bipolär mani med ziprasidon var tonisk-kloniska kramper och hypotension mindre vanligt förekommande, färre än 1 % av ziprasidonbehandlade patienter drabbades.

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

I kliniska långtidsstudier av underhållsbehandling vid schizofreni var prolaktinnivåerna hos patienter som behandlades med ziprasidon ibland förhöjda. Hos de flesta patienter återgick nivåerna till normala värden utan att behandlingen avbröts. Kliniska manifestationer (exempelvis gynecomasti och bröstförstoring) var sällsynta.

#### *Pediatrik population*

De vanligaste rapporterade biverkningarna (rapporterades av > 10 %) i placebokontrollerade studier vid bipolär sjukdom (i åldern 10-17 år) var sedation, somnolens, huvudvärk, utmattning, illamående, yrsel, kräkningar, minskad aptit och extrapyramidala symtom. De vanligaste rapporterade biverkningarna (rapporterades av > 10 %) i en placebokontrollerad studie vid schizofreni (åldern 13-17 år) var somnolens och extrapyramidal störning. Den pediatrika säkerhetsprofilen för ziprasidon liknade i allmänhet den för vuxna. Hög incidens av sedering och somnolens observerades dock i pediatrika studier.

Ziprasidon orsakade i pediatrika kliniska studier, mild till måttlig dosrelaterad förlängning av QT-intervallet, liknande den som uppvisats hos vuxna. Tonisk-kloniska anfall och 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  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Erfarenheterna av ziprasidon vid överdosering är begränsade. Den högsta dokumenterade intagna singeldosen av ziprasidon är 12 800 mg. I detta fall rapporterades extrapyramidala symtom och ett QTc-intervall på 446 msec (utan kardiell sequelae). Generellt är de vanligast rapporterade symtomen vid överdosering extrapyramidala symtom, somnolens, tremor och oro.

Vid överdosering finns risk för nedsatt vakenhetsgrad, kramper eller dystonier i huvud och hals, vilket kan förorsaka aspiration 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: N05AE04.

#### Verkningsmekanism

Ziprasidon har hög affinitet till dopamin typ 2 (D2)-receptorer och väsentligt högre affinitet till serotonin typ 2A (5HT<sub>2A</sub>)-receptorer. Receptorblockaden, 12 timmar efter en enstaka dos på 40 mg, var högre än 80 % för serotonin typ 2A och högre än 50 % för D2 mätt med positronemissionstomografi (PET). Ziprasidon påverkar också serotonin 5HT<sub>2C</sub>-, 5HT<sub>1D</sub>-, samt 5HT<sub>1A</sub>-receptorer med en affinitet som är lika eller högre än affiniteten till D2-receptorer. Ziprasidon har måttlig affinitet till neuronala serotonin- och noradrenalin-transportörer. Ziprasidon visar måttlig affinitet till histamin H(1)- och alfa(1)-receptorer. Ziprasidon visar en obetydlig affinitet för muskarin M(1)-receptorer.

Ziprasidon har visat sig vara en antagonist vid både serotonin typ 2A (5HT<sub>2A</sub>)- och dopamin typ 2 (D2)-receptorer. Den terapeutiska effekten antas till en del medieras av denna kombination av antagonistiska aktiviteter. Ziprasidon är också en potent antagonist vid 5HT<sub>2C</sub> och 5HT<sub>1D</sub>-receptorer, en potent agonist vid 5HT<sub>1A</sub>-receptorn och hämmar neuronalt återupptag av noradrenalin och serotonin.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Schizofreni*

I en 52-veckors studie var ziprasidon effektivt för att bibehålla den kliniska förbättringen vid underhållsbehandling av patienter som visat en initial respons. Ett entydigt dos-respons förhållande mellan ziprasidongrupperna sågs ej. I denna studie, som inkluderade patienter med både positiva och negativa symtom, visade ziprasidon effekt på både positiva och negativa symtom.

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

I en dubbelblind jämförande schizofrenistudie mättes metabola parametrar inklusive vikt och fasteinsulin, total kolesterol, triglycerider och ett insulinresistens (IR)-index. Hos patienter som fick ziprasidon observerades inga signifikanta förändringar från baseline-värdet för någon av dessa metabola parametrar.



### *Resultat från en stor säkerhetsstudie genomförd efter lansering:*

I en randomiserad studie som genomfördes efter godkännande följdes 18 239 patienter under ett års tid för att fastställa om ziprasidons påverkan på QTc-intervallet kan sammankopplas med en ökad risk för icke-självordsrelaterad dödlighet hos patienter med schizofreni. Denna studie, som genomfördes under normala förhållanden inom klinisk praxis, visade inte på någon skillnad i graden av icke-självordsrelaterad dödlighet mellan ziprasidon- och olanzapinbehandlade patienter (primär effektvariabel). Studien visade heller inte någon skillnad för de sekundära effektvariablerna: total mortalitet, antal självmord, antal fall av plötslig död. Däremot uppvisade studien bland sekundära effektvariabler en numeriskt högre, men ej statistiskt signifikant incidens av 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.

### *Bipolär mani*

Ziprasidon har visats effektivt vid mani hos vuxna i två placebokontrollerade, dubbelblinda 3-veckorsstudier som jämförde ziprasidon med placebo och i en dubbelblind, 12-veckorsstudie 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 studiestart var 49,7 %, 34,7% eller 34,9 %. Effekten utvärderades med Mania Rating Scale (MRS). Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) skalan var antingen en primär eller viktig sekundär effektvariabel i dessa studier. Ziprasidonbehandling (40-80 mg två gånger dagligen, medeldos 120 mg/dag) gav statistiskt signifikant bättre resultat i både MRS och CGI-S skalorna jämfört med placebo efter 3 veckor. I 12-veckorsstudien gav behandling med haloperidol (medeldos 16 mg/dag) en signifikant större reduktion av MRS-poäng jämfört med ziprasidon (medeldos 121 mg/dag). Ziprasidon visade jämförbar effekt med haloperidol avseende andelen patienter som bibehöll ett behandlingssvar från vecka 3 till vecka 12.

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

### Pediatrik population

Effekten av ziprasidon vid behandling av bipolär sjukdom typ I hos barn och ungdomar (10 till 17 år) utvärderades i en 4-veckors placebokontrollerad studie (n= 237) bland sjukhusvårdade och öppenvårdspatienter, som uppfyllde DSM-IV kriterier för bipolär sjukdom typ I; maniska eller blandade episoder med eller utan psykotiska inslag och hade Y-MRS skattningspoäng  $\geq 17$  vid studiestart. Den dubbelblinda placebokontrollerade studien jämförde flexibel dosering av oralt intag av ziprasidon två gånger dagligen: 80-160 mg dagligen (40-80 mg två gånger dagligen) för patienter som vägde  $\geq 45$  kg, 40-80 mg dagligen (20-40 mg två gånger dagligen) för patienter som vägde  $< 45$  kg med placebobehandling. Ziprasidon gavs som en singeldos 20 mg dag 1, titrerades därefter under 1-2 veckor i två dagliga doser, till en måldos av 120-160 mg dagligen för patienter som vägde  $\geq 45$  kg, eller till 60-80 mg dagligen för patienter som vägde  $< 45$  kg. Ojämnt fördelad dygnsdosering, med morgondos 20 mg eller 40 mg lägre än kvälldos, var tillåten. Ziprasidon visade på överlägsen effekt med avseende på Y-MRS skattningspoäng jämfört med placebo sett från studiestart till vecka 4. I denna studie var medelvärdet av dygnsdosen 119 mg och 69 mg hos patienter som vägde  $\geq 45$  kg respektive  $< 45$  kg.

### *Bipolär mani*

Ziprasidons säkerhet har utvärderats för 237 pediatrika patienter (10 till 17 år) som medverkade i multipeldosstudier för bipolär mani; totalt doserades 31 barn och ungdomar med bipolär sjukdom typ I ziprasidon oralt under åtminstone 180 dagar.

I en 4-veckorsstudie för barn och ungdomar (10 till 17 år) med bipolär mani sågs inga skillnader mellan ziprasidon- och placebobehandlade patienter med avseende på kroppsvikt, fasteblodglukos, totalkolesterol, LDL kolesterol eller triglyceridnivåer i förhållande till studiestart.

Effekten av ziprasidon vid behandling av bipolär sjukdom utvärderades i en postmarknadsföringsstudie på pediatrika patienter (n = 171 [säkerhetspopulation]; n = 168 [ITT-population]) som uppfyllde DSM5-

kriterierna för bipolär typ I-sjukdom (manisk eller blandad) vid studiestart. Studien jämförde flexibel dosering av oralt intag av ziprasidon (80-160 mg/dag [40-80 mg två gånger om dagen] för patienter som vägde  $\geq 45$  kg; 40-80 mg/dag [20-40 mg två gånger om dagen] för patienter som vägde  $< 45$  kg) med placebobehandling över en 4-veckorsperiod. Studien visade att ziprasidon var överlägsen placebo med avseende på Y-MRS totalpoäng sett från studiestart till vecka 4. Studien observerade inte några relevanta skillnader mellan ziprasidon- och placebobehandlade patienter med avseende på fasteglukos, totalkolesterol, LDL-kolesterol eller triglyceridnivåer i förhållande till studiestart.

Inga dubbelblinda kliniska studier har utförts med syfte att undersöka långtidseffekt och tolerabilitet av ziprasidon hos barn och ungdomar.

Det finns inga långtidsstudier hos pediatrika patienter som studerat effekten av ziprasidon vid återfallsprevention av maniska/depressiva symtom.

### *Schizofreni*

Det pediatrika schizofreniprogrammet var en 6 veckor lång, placebokontrollerad korttidsstudie som följdes av en 26 veckor lång öppen fortsättningsprövning med syfte att bedöma effekt, säkerhet och tolerabilitet för oralt ziprasidon (40–80 mg två gånger dagligen i samband med måltid) under långtidsadministrering hos ungdomarna i åldern 13 till 17 år med schizofreni. Den pediatrika schizofrenistudien med ziprasidon avbröts på grund av brist på effekt (se avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Absorption*

Efter peroral administrering av upprepade doser ziprasidon tillsammans med föda, uppnås  $C_{max}$  vanligtvis 6 till 8 timmar efter doseringen. 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 ca 1,1 liter/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 dagar. 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 dagligen.

Ziprasidon metaboliseras i stor utsträckning efter peroral administrering, och endast en liten mängd utsöndras i urinen ( $< 1$  %) eller feces ( $< 4$  %) som oförändrat ziprasidon. Ziprasidon bryts i första hand ner via tre möjliga metabolismvägar som ger fyra huvudmetaboliter, benzisotiazolylpiperasin (BITP) sulfoxid, BITP-sulfon, ziprasidonsulfoxid och S-metyldihydroziprasidon. Oförändrat ziprasidon utgör ungefär 44 % av totala mängden läkemedelsrelaterad substans i serum.

Ziprasidon metaboliseras primärt via två vägar: dels reduktion och metylering för generering av S-metyldihydroziprasidon vilken svarar för cirka två tredjedelar av metabolismen, dels oxidativ metabolism som svarar för en tredjedel. *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 medieras primärt via kemisk reduktion av glutation samt via enzymatisk reduktion av aldehydoxid. 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 utsöndras huvudsakligen i feces via

gallvägarna, med ett mindre bidrag från CYP3A4-katalyserad metabolism. Ziprasidonsulfoxiden elimineras via renal utsöndring och genom sekundär metabolism katalyserad av CYP3A4.

#### *Särskilda 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 korrektion gjorts för skillnader i kroppsvikt.

I enlighet med att renalt clearance bidrar väldigt lite till totalt clearance sågs inga progressiva öknings av ziprasidonexponeringen vid administrering till patienter med varierande njurfunktion. Exponeringen hos patienter med mild (kreatininclearance 30-60 ml/min), måttlig (kreatininclearance 10-29 ml/min) och svår njursvikt (dialyskrävande) var 146 %, 87 % och 75 % av exponeringen hos friska patienter (kreatininclearance > 70 ml/min) efter peroral administrering av 20 mg två gånger dagligen 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 efter oral administrering 30 % högre och terminal halveringstid cirka 2 timmar längre än hos normala patienter. Effekterna av leverfunktionsnedsättning på metaboliternas serumkoncentrationer är ej kända.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet 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 maternell toxicitet i form av 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**

#### Kapselkärnan:

Laktosmonohydrat  
Pregelatiniserad stärkelse (majs)  
Povidon K-25  
Magnesiumstearat

#### Kapselskalet:

Titandioxid (E171)  
Gelatin  
Indigokarmin (E132)  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning (PVC/PVDC-AI): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 eller 100 hårda kapslar i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

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

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

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

20 mg: 30563

40 mg: 30564

60 mg: 30565

80 mg: 30566

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

Datum för det första godkännandet: 26.07.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 08.09.2013

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

3.6.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).