

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ziprasidon Actavis 20 mg trde kapsule
Ziprasidon Actavis 40 mg trde kapsule
Ziprasidon Actavis 60 mg trde kapsule
Ziprasidon Actavis 80 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje ziprasidonijev klorid, kolikor ga ustreza 20 mg, 40 mg, 60 mg ali 80 mg ziprasidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

20 mg kapsula: trda želatinska kapsula velikosti 4 z belim telesom in modrim pokrovčkom.
40 mg kapsula: trda želatinska kapsula velikosti 4 z modrim telesom in modrim pokrovčkom.
60 mg kapsula: trda želatinska kapsula velikosti 3 z belim telesom in belim pokrovčkom.
80 mg kapsula: trda želatinska kapsula velikosti 2 z belim telesom in modrim pokrovčkom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ziprasidon je indiciran za zdravljenje shizofrenije pri odraslih.

Ziprasidon je indiciran za zdravljenje zmerno hudih maničnih ali mešanih epizod bipolarnе motnje pri odraslih in otrocih in mladostnikih starih od 10 do 17 let (preprečevanje epizod bipolarnе motnje ni bilo ugotovljeno – glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek med akutnim zdravljenjem shizofrenije in bipolarnе motnje je 40 mg ziprasidona dvakrat na dan s hrano. Pozneje je mogoče dnevni odmerek prilagoditi glede na posameznikovo klinično stanje do največ 80 mg dvakrat na dan. Največji priporočeni odmerek je mogoče doseči že 3. dan zdravljenja, če je to indicirano.

Posebej pomembno je, da največji odmerek ni presežen. Varnostne značilnosti odmerkov, večjih od 160 mg/dan, namreč niso potrjene in ziprasidon je povezan s podaljšanjem intervala QT, ki je odvisno od odmerka (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Med vzdrževalnim zdravljenjem shizofrenije morajo bolniki dobivati najmanjši učinkoviti odmerek ziprasidona. Marsikdaj zadošča že odmerek 20 mg dvakrat na dan.

Starejši

Manjši začetni odmerek ni vselej indiciran, vendar pride zmanjšanje odmerka v poštev pri bolnikih, starih 65 let in več, če to zahtevajo klinični dejavniki.

Uporaba pri okvari ledvic

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri okvari jeter

Pri bolnikih z jetrno insuficienco je potrebno razmisliti o uporabi manjših odmerkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Otroci in mladostniki

Bipolarna manija:

Priporočeni odmerek za akutno zdravljenje bipolarnе manije pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) je enkratno 20-mg odmerko 1. dan, s hrano. Potem je treba ziprasidon dajati s hrano v dveh deljenih dnevnih odmerkih; titrirati ga je treba v obdobju od 1 do 2 tednov do ciljnega območja od 120 do 160 mg/dan pri bolnikih, ki tehtajo ≥ 45 kg, ali do ciljnega območja od 60 do 80 mg/dan pri bolnikih, ki tehtajo < 45 kg. Nadaljnje odmerjanje je treba prilagoditi glede na bolnikovo klinično stanje v razponu od 80 do 160 mg/dan pri bolnikih, ki tehtajo ≥ 45 kg, ali od 40 do 80 mg/dan pri bolnikih, ki tehtajo < 45 kg. V kliničnih preskušanjih je bilo dovoljeno nesimetrično odmerjanje, tako da so bili jutranji odmerki za 20 mg ali 40 mg manjši od večernih odmerkov (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Posebej pomembno je, da ni presežen največji odmerek na podlagi telesne mase. Varnostne značilnosti odmerkov, večjih od največjega odmerka (160 mg/dan za otroke s telesno maso ≥ 45 kg in 80 mg/dan za otroke s telesno maso < 45 kg), namreč niso potrjene in ziprasidon je povezan s podaljšanjem intervala QT, ki je odvisno od odmerka (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Shizofrenija:

Varnost in učinkovitost ziprasidona pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo nista ugotovljeni (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Ziprasidon morate vzeti s hrano. Kapsule morate pogoltniti cele, ne smete jih žvečiti in morate jih vzeti s hrano. Pomembno je, da kapsul ne žvečite, ker to lahko vpliva na to, koliko zdravila se absorbira v črevesju.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znano podaljšanje intervala QT. Sindrom prirojenega podaljšanja QT. Nedaven akutni miokardni infarkt. Dekompenzirano srčno popuščanje. Motnje srčnega ritma, zdravljenе z antiaritmiki skupine IA in III.

Sočasno zdravljenje z zdravili, ki podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki skupin IA in III, arzenovim trioksidom, halofantrinom, levometadilacetatom, mezoridazinom, tioridazinom, pimozidom, sparfloksacinom, gatifloksacinom, moksifloksacinom, dolasetronijevim mesilatom, meflokinom, sertindolom ali cisapridom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za prepoznavo bolnikov, ki jih ni priporočljivo zdraviti z ziprasidonom, je treba vzeti anamnezo, vključno z družinsko anamnezo, in opraviti telesni pregled (glejte poglavje 4.3).

Interval QT

Ziprasidon povzroči blago do zmerno, od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Ziprasidona se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Previdnost je potrebna pri bolnikih z izrazito bradikardijo. Elektrolitske motnje, npr. hipokaliemija in hipomagneziemija, povečujejo tveganje malignih motenj srčnega ritma in jih je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z ziprasidonom. Pri bolnikih s stabilno boleznijo srca je treba pred začetkom zdravljenja opraviti pregled EKG.

Če se pojavijo srčni simptomi, npr. palpitacije, vrtoglavica, sinkopa ali napadi krčev, je treba upoštevati možnost maligne motnje srčnega ritma in opraviti pregled srca, vključno z EKG. Če je interval QTc > 500 msek, je zdravljenje priporočljivo končati (glejte poglavje 4.3).

Med postmarketinškim obdobjem so poročali o redkih primerih torsade de pointes pri bolnikih z več nasprotujočimi si dejavniki tveganja, ki so jemali ziprasidon.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ziprasidona za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih nista ocenjeni.

Maligni nevroleptični sindrom (NMS)

NMS je redek, a lahko smrten zaplet, o katerem so poročali v povezavi z antipsihotičnimi zdravili, vključno z ziprasidonom. Obvladovanje NMS mora vključevati takojšnjo prekinitve vseh antipsihotičnih zdravil.

Tardivna diskinezija

Ziprasidon lahko po dolgotrajnem zdravljenju povzroči tardivno diskinezijo in druge tardivne ekstrapiramidne sindrome. Znano je, da so bolniki z bipolarno motnjo posebej dovzetni za to vrsto simptomov. To je pogostejše z naraščajočim trajanjem zdravljenja in višjo starostjo. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z ziprasidonom.

Epileptični napadi

Pri zdravljenju bolnikov z anamnezo epileptičnih napadov je potrebna previdnost.

Okvara jeter

Izkušenj pri bolnikih s hudo insuficienco jeter je malo, zato je treba ziprasidon pri tej skupini uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Večje tveganje možganskožilnih dogodkov v populaciji z demenco

V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, so v populaciji bolnikov z demenco med uporabo nekaterih atipičnih antipsihotičnih zdravil zabeležili približno 3-kratno povečanje tveganja za neželene možganskožilne dogodke. Mehanizem tega večjega tveganja ni znan. Večjega tveganja ni mogoče izključiti za druga antipsihotična zdravila ali druge populacije bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba zdravilo Ziprasidon Actavis uporabljati previdno.

Večja umrljivost starejših bolnikov z demenco

Podatki dveh velikih opazovalnih študij so pokazali, da imajo starejše osebe z demenco, ki prejemajo antipsihotike, malo večje tveganje smrti kot tiste, ki jih ne prejemajo. Podatkov za zanesljivo oceno natančne velikosti tega tveganja ni dovolj, vzrok večjega tveganja pa ni znan.

Zdravilo Ziprasidon Actavis ni odobreno za zdravljenje z demenco povezanih vedenjskih motenj.

Venski tromboembolizem

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o venskem tromboembolizmu (VTE – venous thromboembolism). Pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, so pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za VTE, zato je pred in med zdravljenjem z zdravilom Ziprasidon Actavis treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Priapizem

Pri uporabi antipsihotikov, vključno z ziprasidonom, so poročali o primerih priapizma. Ta neželeni učinek, podobno kot pri drugih psihotropnih zdravilih, ni bil odvisen od odmerka in ni bil povezan s trajanjem zdravljenja.

Hiperprolaktinemija

Ziprasidon lahko zviša raven prolaktina, tako kot druga zdravila, ki so antagonisti dopaminskih D2 receptorjev. Pri uporabi zdravil, ki zvišajo ravni prolaktina, so poročali o motnjah, kot so galaktoreja, amenoreja, ginekomastija in impotenca. Dolgotrajna hiperprolaktinemija, ki je povezana z hipogonadizmom, lahko privede do zmanjšane gostote kosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih in farmakodinamičnih študij med ziprasidonom in drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, niso izvedli. Aditivnega učinka ziprasidona in teh zdravil ni mogoče izključiti. Zato se ziprasidona ne sme uporabljati z zdravili, ki podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki skupin IA in III, arzenovim trioksidom, halofantrinom, levometadilacetatom, mezoridazinom, tioridazinom, pimozidom, sparfloksacinom, gatifloksacinom, moksifloksacinom, dolasetronijevim mesilatom, meflokinom, sertindolom ali cisapridom (glejte poglavje 4.3).

Študij medsebojnega delovanja ziprasidona z drugimi zdravili pri otrocih ni bilo.

Zdravila z delovanjem na osrednje živčevje/alkohol

Glede na primarne učinke ziprasidona je potrebna previdnost, če je uporabljen v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali alkoholom.

Vpliv ziprasidona na druga zdravila

Študija z dekstrometorfanom *in vivo* pri plazemski koncentraciji, ki je bila 50 % manjša kot je dosežena po 40 mg ziprasidona dvakrat na dan, ni pokazala izrazitega zavrtja CYP2D6. Podatki *in vitro* kažejo, da ziprasidon morda zmerno zavira CYP2D6 in CYP3A4. Vendar ni verjetno, da bi ziprasidon v klinično pomembni meri vplival na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo s tema izooblikama citokroma P450.

Peroralni kontraceptivi – uporaba ziprasidona ni pomembno spremenila farmakokinetike estrogena (etinilestradiola, substrata CYP3A4) ali progesteronskih sestavin.

Litij – sočasna uporaba ziprasidona ni vplivala na farmakokinetiko litija.

Ziprasidon in litij sta povezana s spremembami prevajanja v srcu, zato lahko njuna kombinacija pomeni tveganje farmakodinamičnega medsebojnega delovanja, vključno z motnjami srčnega ritma, vendar pa v nadzorovanih kliničnih preskušanjih kombinacija ziprasidona in litija ni pokazala povečanega kliničnega tveganja v primerjavi z uporabo litija samega.

Podatki o sočasnem zdravljenju s stabilizatorjem razpoloženja karbamazepinom so omejeni.

Farmakokinetična interakcija ziprasidona z valproatom ni verjetna, ker zdravili nimata skupnih presnovnih poti. Študija na bolnikih je pokazala, da so povprečne koncentracije valproata pri sočasni uporabi ziprasidona in valproata znotraj terapevtskega območja, ki so ga opazili pri kombinaciji valproata in placeba.

Učinki drugih zdravil na ziprasidon

Zaviralec CYP3A4 ketokonazol (400 mg/dan) je povečal koncentracijo ziprasidona v serumu za < 40 %. Pri pričakovanem t_{max} ziprasidona se je koncentracija S-metildihidroziprasidona v serumu povečala za 55 %, ziprasidonovega sulfoksida pa za 8 %. Dodatnega podaljšanja QTc niso opazili. Ni verjetno, da bi sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko, zato odmerka ni treba prilagoditi. *In vitro* podatki kažejo, da je ziprasidon substrat P-glikoproteina (p-gp). Relevantnost *in vivo* ni znana, vendar pa sočasna uporaba z znanimi zaviralci p-gp, kot so verapamil, makrolidni antibiotiki, kinidin, itrakonazol in ritonavir, lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij ziprasidona. Sočasna uporaba z

induktorji p-gp, kot sta rifampicin in šentjanževka, lahko povzročijo zmanjšanje koncentracij ziprasidona. To je treba upoštevati, če je potrebna sočasna uporaba teh zdravil.

Zdravljenje s karbamazepinom, 200 mg dvakrat na dan 21 dni, je zmanjšalo izpostavljenost ziprasidonu za približno 35 %.

Antacid – večkratni odmerki antacida z aluminijem in magnezijem ali cimetidina niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko ziprasidona na poln želodec.

Serotoninergična zdravila

V posameznih primerih so poročali o serotoninskem sindromu, časovno povezanem s terapevtsko uporabo ziprasidona v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (glejte poglavje 4.8). Med znaki serotoninskega sindroma so lahko zmedenost, agitacija, povišana telesna temperatura, znojenje, ataksija, hiperrefleksija, mioklonus in driska.

Vezava na beljakovine

Ziprasidon je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi. Varfarin in propranolol, ki sta v veliki meri vezana na beljakovine, in vitro nista spremenila vezave ziprasidona na beljakovine, ziprasidon pa ni spremenil vezave teh dveh zdravil v človeški plazmi. Zato ni verjetno, da bi se z ziprasidonom pojavila medsebojna delovanja zdravil zaradi izpodrinjenja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije reprodukcijske toksičnosti so pokazale neželene učinke na reprodukcijsko dogajanje v odmerkih, povezanih z maternalnimi toksičnimi učinki in/ali sedacijo. Znakov teratogenosti ni bilo (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Študije pri nosečnicah niso bile izvedene. Ženskam v rodni dobi, ki dobivajo ziprasidon, je zato treba svetovati, naj uporabljajo primerno kontracepcijo. Izkušnje pri ljudeh so omejene, zato ziprasidona ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če pričakovana korist za mater odtehta možno tveganje za plod.

Opozorilo za zdravila iz skupine antipsihotikov:

Pri novorojenčkih, ki so v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z ziprasidonom), obstaja tveganje za neželene učinke, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi. Ti se po porodu lahko razlikujejo po izrazitosti in trajanju. Opisani so bili primeri agitiranosti, hipertoniije, hipotoniije, tremorja, zaspanosti, dihalne stiske in motenj pri hranjenju. Zato je treba novorojenčke skrbno nadzorovati. Zdravila Ziprasidon Actavis se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če je med nosečnostjo treba zdravljenje prekiniti, se tega se sme storiti nenadoma.

Dojenje

Ni znano, ali se ziprasidon izloča v materino mleko. Bolnice, ki jemljejo ziprasidon, ne smejo dojiti. Če je potrebno zdravljenje, je treba dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ziprasidon lahko povzroči zaspanost in vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike, ki bi lahko vozili ali upravljali s stroji, je treba ustrezno opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

Peroralni ziprasidon so v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1) uporabili pri približno 6.500 preiskovancih. Najpogostejša neželena učinka v kliničnih preskušanjih pri shizofreniji sta bila sedacija in akatizija. Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih preskušanjih pri bipolarni maniji so bili sedacija, akatizija, ekstrapiramidne motnje in omotica.

Spodnja tabela obsega neželene dogodke na podlagi kombiniranih kratkoročnih (4- do 6-tedenskih) študij s fiksnim odmerkom pri shizofreniji ter kratkoročnih (3-tedenskih) študij s spremenljivim odmerkom pri bipolarni maniji. Gre za neželene pojave, ki so morda ali verjetno povezani z zdravljenjem z ziprasidonom in se pojavljajo z večjo pojavnostjo kot pri placebo. Dodatni, med postmarketinškim obdobjem zabeleženi neželeni učinki so uvrščeni v skupino pogostnosti " Neznana pogostnost " s poševno pisavo na spodnjem seznamu.

Vsi neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem in pogostnost (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)).

Spodaj naštetih neželenih učinkov so lahko povezani tudi z osnovno boleznijo in/ali sočasno uporabljanimi zdravili.

Organski sistem	Neželeni učinki
Pogostnost	
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
<i>Redki:</i>	rinitis
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
<i>Občasni:</i>	povečan apetit
<i>Redki:</i>	hipokalcemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
<i>Pogosti:</i>	nemir
<i>Občasni:</i>	agitacija, anksioznost, stiskanje v žrelu, nočne more,
<i>Redki:</i>	napad panike, depresivni simptom, upočasnjenost, čustvena plitvost, anorgazmija
<i>Neznana:</i>	nespečnost, manija/hipomanija
<i>Bolezni živčevja</i>	
<i>Pogosti:</i>	distonija, akatizija, ekstrapiramidna motnja, parkinsonizem (vključno s togostjo zobatega kolesa, bradikinezijo, hipokinezijo), tremor, omotica, sedacija, zaspanost, glavobol
<i>Občasni:</i>	generalizirani tonično-klonični napadi, tardivna diskinezija, diskinezija, slinjenje, ataksija, dizatrija, okulogirna kriza, motnje pozornosti, hipersomnija, hipoestezija, parestezije, letargija
<i>Redki:</i>	tortikolis, pareza, akinezija, hipertoničnost, sindrom nemirnih nog
<i>Neznana:</i>	maligni nevroleptični sindrom; serotoninški sindrom (glejte poglavje 4.5); pareza obraza
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
<i>Redki:</i>	limfopenija, povečano število eozinofilcev
<i>Srčne bolezni</i>	
<i>Občasni:</i>	palpitacije, tahikardija
<i>Redki:</i>	podaljšanje korigiranega intervala QT na elektrokardiogramu
<i>Neznana:</i>	torsade de pointes (glejte poglavje 4.4)
<i>Očesne bolezni</i>	
<i>Pogosti:</i>	zamegljen vid
<i>Občasni:</i>	fotofobija
<i>Redki:</i>	ambliopija, motnje vida, srbenje oči, suhe oči
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
<i>Občasni:</i>	vertoglavica, tinitus
<i>Redki:</i>	bolečine v ušesu
<i>Žilne bolezni</i>	
<i>Občasni:</i>	hipertenzivna kriza, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija
<i>Redki:</i>	sistolična hipertenzija, diastolična hipertenzija, labilen krvni tlak
<i>Neznana:</i>	sinkopa, venska tromboembolija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	

<i>Občasni:</i>	dispneja, vneto žrelo
<i>Redki:</i>	kolcanje
<i>Bolezni prebavil</i>	
<i>Pogosti:</i>	navzea, bruhanje, zaprtost, dispepsija, suha usta, povečano izločanje slin
<i>Občasni:</i>	driska, disfagija, gastritis, nelagodje v prebavilih, otekel jezik, zadebeljenost jezika, flatulenca
<i>Redki:</i>	gastroezofagealni refluks, mehko blato
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
<i>Občasni:</i>	urtikarija, izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, akne
<i>Redki:</i>	psoriza, alergijski dermatitis, alopecija, otekanje obraza, eritem, papularen izpuščaj, draženje kože
<i>Neznana:</i>	preobčutljivost, angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
<i>Pogosti:</i>	mišično-skeletna rigidnost
<i>Občasni:</i>	mišično-skeletno nelagodje, krči v mišicah, bolečine v udih, togost sklepov
<i>Redki:</i>	trizmus
<i>Bolezni sečil</i>	
<i>Redki:</i>	inkontinenca urina, dizurija
<i>Neznana:</i>	enureza
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
<i>Redki:</i>	erektilna disfunkcija, povečanje erekcije, galaktoreja, ginekomastija
<i>Neznana:</i>	priapizem
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
<i>Neznana:</i>	anafilačni reakcija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
<i>Občasni:</i>	zvišanje jetrnih encimov
<i>Redki:</i>	nenormalnen test delovanja jeter
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
<i>Pogosti:</i>	astenija, utrujenost
<i>Občasni:</i>	nelagodje v prsih, nenormalna hoja, bolečine, žeja
<i>Redki:</i>	pireksija, občutek vročine
<i>Preiskave</i>	
<i>Redki:</i>	povišanje vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>	
<i>Neznana:</i>	neonatalni odtegnitveni sindrom (glejte poglavje 4.6)

V kratko- in dolgoročnih kliničnih preskušanjih ziprasidona pri shizofreniji in bipolarni maniji so se tonično-klonični napadi krčev in hipotenzija pojavljali občasno, pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z ziprasidonom.

Ziprasidon povzroči blago do zmerno, od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih pri shizofreniji se je podaljšanje od 30 do 60 msek pojavilo na 12,3 % (976/7941) EKG zapisov bolnikov, zdravljenih z ziprasidonom, in na 7,5 % (73/975) EKG zapisov bolnikov, ki so dobivali placebo. Podaljšanje > 60 msek se je pojavilo na 1,6 % (128/7941) EKG zapisov bolnikov, zdravljenih z ziprasidonom in na 1,2 % (12/975) EKG zapisov bolnikov, ki so dobivali placebo. Pojavnost podaljšanja intervala QTc nad 500 msek je bila 3 pri skupaj 3266 (0,1 %) bolnikih, zdravljenih z ziprasidonom, in 1 pri skupaj 538 (0,2 %) bolnikih, ki so dobivali placebo. Izsledki kliničnih preskušanj pri bipolarni maniji so primerljivi.

V kliničnih preskušanjih zdravljenja shizofrenije se je pri bolnikih, zdravljenih z ziprasidonom, med dolgotrajnim vzdrževalnim zdravljenjem, koncentracija prolaktina včasih povečala, a se je pri večini bolnikov normalizirala brez prenehanja zdravljenja. Poleg tega so bile možne klinične manifestacije (npr. ginekomastija in povečanje prsi) redke.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki z bipolarno manijo in mladostniki z shizofrenijo

V s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih z bipolarno motnjo (starih 10 do 17 let) so bili najbolj pogosto poročani neželeni učinki (poročani s pogostnostjo >10%) sedacija, zaspanost, glavobol, utrujenost in zaspanost. V s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s shizofrenijo (starih 13 do 17 let) so bili najbolj pogosto poročani neželeni učinki (poročani s pogostnostjo >10%) zaspanost in ekstrapiramidne motnje. Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri teh bolnikih so bili podobni kot pri odraslih z bipolarno motnjo ali shizofrenijo, ki so bili zdravljeni z ziprasidonom.

Ziprasidon je bil v kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo povezan s podobnim blagim do zmernim, od odmerka odvisnim podaljšanjem intervala QT, kot so ga opazili v odrasli populaciji. V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo niso zabeležili tonično-kloničnih konvulzij in hipotenzije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem ziprasidona so omejene. Največji potrjeni naenkrat zaužiti odmerek ziprasidona je 12.8 mg. V tem primeru so poročali o ekstrapiramidnih simptomih in intervalu QTc 446 msek (brez srčnih posledic). Na splošno so najpogosteje opisani simptomi po prevelikem odmerjanju ekstrapiramidni simptomi, zaspanost, tremor in anksioznost.

Zaradi možne otopelosti, krčev ali distonične reakcije glave in vratu po prevelikem odmerjanju lahko bolnika ogroža aspiracija med izzvanim bruhanjem. Kardiovaskularni nadzor se mora začeti takoj in mora vključevati stalno elektrokardiografsko spremljanje, da bi odkrili morebitne motnje srčnega ritma. Specifičnega antidota za ziprasidon ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki, derivati indola. Oznaka ATC: N05A E04.

Ziprasidon ima veliko afiniteto za dopaminske receptorje tipa 2 (D₂) in bistveno večjo afiniteto za serotoninske receptorje tipa 2_A (5HT_{2A}). Dvanajst ur po enkratnem odmerku 40 mg so s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) ugotovili več kot 80-odstotno blokado na serotoninskih receptorjih tipa 2_A in več kot 50-odstotno na receptorjih D₂. Ziprasidon reagira tudi s serotoninskimi receptorji 5HT_{2C}, 5HT_{1D} in 5HT_{1A}; njegove afinitete za ta mesta so enake ali večje od afinitete za receptorje D₂. Ziprasidon ima zmerno afiniteto za nevronske prenašalce serotonina in noradrenalina. Ziprasidon kaže zmerno afiniteto za histaminske receptorje H(1) in receptorje alfa(1). Afiniteta ziprasidona za muskarinske receptorje M(1) je zanemarljiva.

Dokazano je, da je ziprasidon antagonist serotoninskih receptorjev tipa 2_A (5HT_{2A}) in dopaminskih receptorjev tipa 2 (D₂). Domnevno je terapevtsko delovanje deloma posledica kombinacije teh antagonističnih učinkov. Ziprasidon je tudi močan antagonist na receptorjih 5HT_{2C} in 5HT_{1D}, močan agonist na receptorjih 5HT_{1A} in zaviralec ponovnega nevronskega privzema noradrenalina in serotonina.

Dodatne informacije o kliničnih preskušanjih

Shizofrenija

V 52-tedenski študiji je ziprasidon med nadaljevalnim zdravljenjem učinkovito ohranil klinično izboljšanje pri bolnikih, ki so se odzvali na uvodno zdravljenje: med skupinami, ki so dobivale ziprasidon, ni bilo jasnih dokazov o razmerju med odmerkom in odzivom. Ta študija je zajela bolnike s pozitivnimi in negativnimi simptomi in je dokazala učinkovitost ziprasidona tako pri pozitivnih kot pri negativnih simptomih.

Pojavnost povečanja telesne mase, opisanega kot neželeni dogodek v kratkotrajnih (4- do 6-tedenskih) študijah shizofrenije, je bila majhna in enaka pri bolnikih, ki so dobivali ziprasidon, in tistih, ki so dobivali placebo (pri obojih 0,4 %). V enoletni, s placebom kontrolirani študiji, so pri bolnikih, zdravljenih z ziprasidonom, ugotovili mediano zmanjšanje telesne mase za 1 do 3 kg v primerjavi z medianim zmanjšanjem za 3 kg pri bolnikih, ki so dobivali placebo.

V dvojno slepi primerjalni študiji shizofrenije so merili presnovne parametre, vključno s telesno maso, koncentracijo insulina na tešče, celotnim holesterolom in trigliceridi ter indeksom odpornosti proti insulinu (IR). Pri bolnikih, ki so dobivali ziprasidon, niso pri nobenem od teh presnovnih parametrov opazili pomembnih sprememb v primerjavi z izhodiščem.

Rezultati velike postmarketinške študije varnosti:

Po odobritvi zdravila je bila opravljena randomizirana študija pri 18.239 bolnikih s shizofrenijo z 1-letnim opazovalnim spremljanjem za ugotavljanje, ali je vpliv ziprasidona na interval QTc povezan z večjim tveganjem za smrt, ki ni posledica samomora. Ta študija, opravljena v realnih okoliščinah klinične prakse, med ziprasidonom in olanzapinom ni pokazala razlike v deležu celotne umrljivosti, ki ni bila posledica samomora (primarni opazovani dogodek). Prav tako študija ni pokazala razlike v sekundarnih opazovanih dogodkih umrljivosti zaradi vseh vzrokov, umrljivosti zaradi samomora ali umrljivosti zaradi nenadne smrti, so pa v skupin z ziprasidonom zabeležili neznačilno, številsko večjo incidenco kardiovaskularne umrljivosti. V skupini z ziprasidonom so zabeležili tudi statistično značilno večjo incidenco hospitalizacij zaradi vseh vzrokov, predvsem zaradi razlik v številu psihiatričnih hospitalizacij.

Bipolarna manija

Učinkovitost ziprasidona pri odraslih z manijo je bila dokazana v dveh s placebom kontroliranih, dvojno slepih 3-tedenskih študijah, v katerih so primerjali ziprasidon s placebom, v eni dvojno slepi, 12-tedenski študiji, ki je ziprasidon primerjala s haloperidolom in placebom. Te študije so vključevale približno 850 bolnikov, ki so izpolnjevali merila DSM-IV za bipolarno motnjo I z akutno ali mešano epizodo, s psihotičnimi značilnostmi ali brez njih. Izhodiščno je imelo psihotične znake v študijah 49,7 %, 34,7 % in 34,9 % bolnikov. Učinkovitost je bila ocenjena z lestvico MRS (*Mania Rating Scale*). Lestvica CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*) je bila v teh študijah bodisi so-primarna ali ključna sekundarna spremenljivka učinkovitosti. Zdravljenje z ziprasidonom (40–80 mg dvakrat na dan, povprečni dnevni odmerek 120 mg) je v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšalo rezultat po MRS in CGI-S na zadnjem pregledu (3 tedne). V 12-tedenski študiji je zdravljenje s haloperidolom (povprečni dnevni odmerek 16 mg) doseglo bistveno večje zmanjšanje rezultata po MRS v primerjavi z ziprasidonom (povprečni dnevni odmerek 121 mg). Kar zadeva delež bolnikov, ki se jim je odziv na zdravljenje ohranil od 3. do 12. tedna, je bila učinkovitost ziprasidona podobna kot učinkovitost haloperidola.

Učinkovitost ziprasidona za zdravljenje bipolarni motnje I pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) so ocenili v enem štiritedenskem s placebom kontroliranem preskušanju (n = 237) hospitalnih in ambulantnih bolnikov, ki so izpolnjevali merila DSM-IV za manične ali mešane epizode bipolarni motnje I (s psihotičnimi značilnostmi ali brez njih) in so imeli seštevek Y-MRS izhodiščno ≥ 17 . To dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje je primerjalo prilagodljivo odmerjanje peroralnega ziprasidona od 80 do 160 mg/dan (od 40 do 80 mg dvakrat na dan) v dveh deljenih odmerkih pri bolnikih s telesno maso ≥ 45 kg oz. od 40 do 80 mg/dan (od 20 do 40 mg dvakrat na dan) pri bolnikih s telesno maso < 45 kg) s placebom. Ziprasidon je bil uporabljen v enkratnem odmerku 20 mg prvi dan, potem pa so ga v obdobju od 1 do 2 tednov titrirali do ciljnega območja od 120 do 160 mg/dan pri bolnikih s telesno maso ≥ 45 kg, ali do ciljnega območja od 60 do 80 mg/dan pri bolnikih s telesno maso < 45 kg. Dovoljeno je bilo nesimetrično odmerjanje, tako da so bili jutranji odmerki 20 mg ali 40 mg manjši od večernih odmerkov. Ziprasidon je bil boljši od placeba, kar zadeva spremembo celotnega seštevka Y-MRS od izhodišča do 4. tedna. V tem

kliničnem preskušanju je bil povprečni dnevni odmerek 119 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 45 kg in 69 mg pri bolnikih s telesno maso < 45 kg.

Varnost ziprasidona je bila ocenjena pri 267 pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let), ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih z večkratnimi odmerki pri bipolarni maniji; skupaj 82 pediatričnih bolnikov z bipolarno motnjo I je dobivalo peroralni ziprasidon vsaj 180 dni.

V 4-tedenskem preskušanju pri pediatričnih bolnikih (od 10 do 17 let) z bipolarno manijo med ziprasidonom in placebom ni bilo razlik v povprečni spremembi telesne mase, koncentracije glukoze na tešče, celotnega holesterola, holesterola LDL ali trigliceridov v primerjavi z izhodiščem.

Dolgotrajnih dvojno slepih kliničnih študij o učinkovitosti in prenašanju ziprasidona pri otrocih in mladostnikih ni.

Dolgotrajnih kliničnih študij, ki bi raziskovale učinkovitost ziprasidona za preprečevanje ponovitev maničnih/depresivnih simptomov, ni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi večkratnih odmerkov ziprasidona s hrano se je največja koncentracija v serumu praviloma pojavila od 6 do 8 ur po odmerku. Absolutna biološka uporabnost 20-mg odmerka na poln želodec je 60 %. Farmakokinetične študije so pokazale, da se biološka uporabnost ziprasidona v prisotnosti hrane poveča za do 100 %. Zato je ziprasidon priporočljivo jemati s hrano.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 1,1 l/kg. Ziprasidon je v serumu več kot 99-odstotno vezan na beljakovine.

Biotransformacija in odstranjevanje

Povprečni terminalni razpolovni čas ziprasidona po peroralni uporabi je 6,6 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 1 do 3 dneh. Povprečni očistek intravensko uporabljenega ziprasidona je 5 ml/min/kg. Približno 20 % odmerka se izloči v urinu in približno 66 % v blatu.

Po zaužitju na poln želodec je kinetika zdravila v terapevtskem območju od 20 do 80 mg linearna.

Po zaužitju se ziprasidon izdatno presnovi in le malo se ga izloči z urinom (< 1 %) ali blatom (< 4 %) kot nespremenjeni ziprasidon. Odstranjevanje ziprasidona poteka predvsem po treh presnovnih poteh. Tako nastanejo štiri glavni presnovki v obtoku: benzizotiazolpiperazinov (BITP) sulfoksid, BITP sulfon, ziprasidonov sulfoksid in S-metildihidroziprasidon. Nespremenjeni ziprasidon predstavlja približno 44 % celotne količine z zdravilom povezanih snovi v serumu.

Ziprasidone se primarno presnavlja po dveh poteh: sinteza S-metildihidroziprasidona z redukcijo in metilacijo, ki predstavlja približno dve tretjini presnove in oksidativna presnova, ki predstavlja eno tretjino. In vitro študije z uporabo frakcije človeških jeter kažejo, da se S-metildihidroziprasidon sintetizira v dveh korakih. Študije kažejo, da prvi korak poteka preko kemijske redukcije glutationa in encimske redukcije aldehidne oksidaze. Drugi korak je metilacija, ki poteka s tiol metiltransferazo. In vitro študije kažejo, da je CYP3A4 glavni citokrom P450, ki katalizira oksidacijsko presnovo ziprasidona z morda manjšim prispevkom CYP1A2.

In vitro testirani ziprasidon, S-metildihidroziprasidon in ziprasidonov sulfoksid imajo skupne lastnosti, po katerih je mogoče predvidevati, da podaljšujejo interval QTc. S-metildihidroziprasidon se v glavnem izloči v blatu z biliarnim izločanjem, v majhni meri pa tudi s presnovo s CYP3A4. Ziprasidonov sulfoksid se odstrani z ledvičnim izločanjem in sekundarno presnovo s CYP3A4.

Posebne populacije

Farmakokinetično presejanje bolnikov ni pokazalo pomembnih farmakokinetičnih razlik med kadilci in nekadilci.

Ugotovili niso nobenih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki glede na starost ali spol. Farmakokinetika ziprasidona pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, je bila podobna kot pri odraslih po korekciji za razliko v telesni masi.

Med uporabo ziprasidona pri preiskovancih z različno stopnjo delovanja ledvic niso opazili progresivnega povečanja izpostavljenosti ziprasidonu, kar se sklada z dejstvom, da ledvični očistek k celotnemu očistku prispeva zelo malo. V primerjavi z zdravimi preiskovanci (očistek kreatinina > 70 ml/min) je bila izpostavljenost po peroralni uporabi 20 mg dvakrat na dan sedem dni pri preiskovancih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 30–60 ml/min) 146 %, z zmerno okvaro (očistek kreatinina 10–29 ml/min) 87 % in s hudo okvaro (potreba po dializi) 75 %. Ni znano, ali je koncentracija presnovkov pri teh bolnikih večja.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter (Child Pugh A ali B) zaradi ciroze je bila koncentracija v serumu po peroralni uporabi 30 % večja, terminalni razpolovni čas pa približno 2 uri daljši kot pri normalnih bolnikih. Vpliv okvare jeter na koncentracijo presnovkov v serumu ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V reprodukcijskih študijah na podganah in kuncih ziprasidon ni kazal znakov teratogenosti. Pri odmerkih, ki so povzročili maternalno toksičnost (npr. zmanjšano pridobivanje telesne mase), so opazili neželene učinke na plodnost in zmanjšano telesno maso mladičev. Pri maternalnih plazemskih koncentracijah, ki so bile po ekstrapolaciji podobne največjim koncentracijam po terapevtskih odmerkih pri človeku, se je povečala perinatalna umrljivost in upočasnili funkcijski razvoj mladičev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
predgelirani koruzni škrob

20 mg kapsule

Telo:

titanov dioksid (E171)
želatina

Pokrovček:

indigotin (E132)
titanov dioksid (E171)
želatina

40 mg kapsule

Telo in pokrovček:

indigotin (E132)
titanov dioksid (E171)
želatina

60 mg kapsule

Telo in pokrovček:
titanov dioksid (E171)
želatina

80 mg kapsule
Telo:
titanov dioksid (E171)
želatina
Pokrovček:
indigotin (E132)
titanov dioksid (E171)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA-Al-PVC/Al in vsebniki za tablete (HDPE) z zaskočno zaporko (LDPE), obročkom za zaščito pred poseganjem in sušilom (silikagel).

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 trdih kapsul.

Vsebniki za tablete: 100 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01705/001-044

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.11.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 29.09.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.11.2014