

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Zypsila 20 mg trde kapsule
 Zypsila 40 mg trde kapsule
 Zypsila 60 mg trde kapsule
 Zypsila 80 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zypsila 20 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg ziprasidona v obliki ziprasidonijevega hidrogensulfata.

Zypsila 40 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg ziprasidona v obliki ziprasidonijevega hidrogensulfata.

Zypsila 60 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 60 mg ziprasidona v obliki ziprasidonijevega hidrogensulfata.

Zypsila 80 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg ziprasidona v obliki ziprasidonijevega hidrogensulfata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trde kapsule po 20 mg:

Pokrovček kapsule je pastelno zelene barve, telo pa bele. Kapsula vsebuje rahlo roza do rjavkast prašek.

Trde kapsule po 40 mg:

Pokrovček kapsule je temno zelene barve, telo pa pastelno zelene. Kapsula vsebuje rahlo roza do rjavkast prašek.

Trde kapsule po 60 mg:

Pokrovček kapsule je temno zelene barve, telo pa bele. Kapsula vsebuje rahlo roza do rjavkast prašek.

Trde kapsule po 80 mg:

Pokrovček kapsule je pastelno zelene barve, telo pa bele. Kapsula vsebuje rahlo roza do rjavkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ziprasidon je indiciran za zdravljenje shizofrenije pri odraslih.

Ziprasidon je indiciran za zdravljenje maničnih ali mešanih epizod zmerne jakosti, povezanih z bipolarno motnjo razpoloženja pri odraslih ter otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let

SmPCPIL152635_3	14.07.2020 – Updated: 05.11.2020	Page 1 of 15
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

(preprečevanja epizod bipolarne motnje razpoloženja niso ugotovili, glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek za akutno zdravljenje shizofrenije in bipolarne manije je 40 mg dvakrat na dan. Jemati ga je treba s hrano. Pozneje je mogoče dnevni odmerek prilagoditi kliničnemu stanju bolnika, vendar do največ 80 mg dvakrat na dan. Če je potrebno, se največji priporočeni odmerek lahko doseže že 3. dan zdravljenja.

Zelo pomembno je, da maksimalni odmerek ni presežen. Varnost odmerkov, večjih od 160 mg na dan, namreč ni bila potrjena, podaljšanje intervala QT pa je pri ziprasidonu odvisno prav od odmerka (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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

Starejši

Manjši začetni odmerek ni vedno potreben, vendar je o njem treba razmisliti pri bolnikih, starih 65 let in več, če to zahtevajo klinični dejavniki.

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem je treba razmisliti o manjših odmerkih (glejte poglavji 4.4. in 5.2).

Pediatrična populacija

Bipolarna manija:

Priporočeni odmerek za akutno zdravljenje bipolarne manije pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) je enkratni odmerek 20 mg prvi dan, s hrano. Potem je treba ziprasidon dajati s hrano v dveh deljenih dnevni odmerkih; titrirati ga je treba v obdobju od 1 do 2 tednov do ciljnega razpona od 120 do 160 mg/dan pri bolnikih, ki tehtajo ≥ 45 kg, ali do ciljnega razpona 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 kliničnem preizkušnju 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.)

Zelo pomembno je, da ne presežete največjega odmerka, določenega na podlagi telesne mase (160 mg/dan za otroke, ki tehtajo ≥ 45 kg, ter 80 mg/dan za otroke, ki tehtajo < 45 kg), ker varnostnega profila nad največjim odmerkom niso potrdili in ker lahko ziprasidon v odvisnosti od odmerka podaljša interval QT (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Shizofrenija:

Varnost in učinkovitost ziprasidona pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo nista ugotovljeni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Način uporabe

Ziprasidon je treba jemati s hrano.

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znano podaljšanje intervala QT.
- Sindrom prirojenega podaljšanja intervala QT.
- Nedavni akutni miokardni infarkt.
- Dekompenzirano srčno popuščanje.
- Aritmije, zdravljene z antiaritmiki iz skupine IA in III.
- Sočasno zdravljenje z zdravili, ki podaljšajo interval QT, npr. z antiaritmiki iz 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

Da bi prepoznali bolnike, ki jih ni priporočljivo zdraviti z ziprasidonom, je treba upoštevati anamnezo, vključno z družinsko, 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). Ziprasidon se ne sme dajati skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Previdnost je potrebna pri bolnikih z izrazito bradikardijo. Elektrolitske motnje, npr. hipokaliemija ali hipomagneziemija, povečujejo tveganje za maligne aritmije in jih je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z ziprasidonom. Pri bolnikih s stabilno srčno boleznijo je treba pred začetkom zdravljenja posneti EKG. Če se pojavijo kardialni simptomi, npr. palpitacije, vrtoglavica, sinkopa ali konvulzije, je treba upoštevati možnost maligne srčne aritmije, zato je treba opraviti pregled srca, vključno z EKG. Če je interval QTc več kot 500 ms, je zdravljenje priporočljivo končati (glejte poglavje 4.3).

V obdobju po začetku trženja so pri bolnikih z več nasprotujočimi si dejavniki tveganja, ki so jemali ziprasidon, redko poročali o pojavu *torsade de pointes*.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ziprasidona za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Nevroleptični maligni sindrom

Nevroleptični maligni sindrom (NMS) je redek zaplet, ki pa se lahko konča s smrtjo. Opisan je v povezavi z jemanjem antipsihotičnih zdravil, vključno z ziprasidonom. Obvladovanje NMS vključuje takojšnjo prekinitev zdravljenja z vsemi antipsihotičnimi zdravili.

Hude kožne reakcije

V povezavi z izpostavljenostjo ziprasidonu so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). DRESS je kombinacija treh ali več od naslednjih znakov: kožna reakcija (kot je izpuščaj ali ekfoliativni dermatitis), eozinofilija, povišana telesna temperatura, limfadenopatija, in eden ali več sistemskih zapletov kot so hepatitis, nefritis, pnevmonitis, miokarditis in perikarditis.

V povezavi z izpostavljenostjo ziprasidonu so poročali tudi o drugih hudih kožnih reakcijah, kot je Stevens-Johnsonov sindrom.

Hude kožne reakcije so včasih smrtne. Ob pojavu hudih kožnih reakcij je treba zdravljenje z ziprasidonom prekiniti.

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Tardivna diskinezija

Dolgotrajno zdravljenje z ziprasidonom lahko povzroči tardivno diskinezijo in druge tardivne ekstrapiramidne sindrome. Bolniki z bipolarno motnjo razpoloženja so posebno nagnjeni k tej vrsti simptomov, ki so pogostejši pri dolgotrajnem zdravljenju in pri starejših bolnikih. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z ziprasidonom.

Padci

Ziprasidon lahko povzroči somnolenco, omotico, posturalno hipotenzijo in motnje hoje, ki lahko privedejo do padcev. Pri zdravljenju bolnikov z večjim tveganjem je potrebna previdnost in razmisliti je treba o manjšem začetnem odmerku (npr. pri starejših ali slabotnih bolnikih) (glejte poglavje 4.2).

Konvulzije

Pri zdravljenju bolnikov s konvulzijami v anamnezi je priporočljiva previdnost.

Jetrna okvara

Izkušenj pri bolnikih s hudim jetrnim odpovedovanjem je malo, zato je treba ziprasidon pri tej skupini uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Povečano tveganje za možganskožilne dogodke pri bolnikih z demenco

Pri zdravljenju bolnikov z demenco z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki je bilo v randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih opaženo približno trikrat večje tveganje za možganskožilne neželene učinke. Vzročni mehanizem za to povečano tveganje ni znan. Povečanega tveganja ne moremo izključiti pri uporabi drugih antipsihotikov ali pri drugih populacijah bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za kap je treba ziprasidon uporabljati previdno.

Povečana umrljivost pri starejših bolnikih, ki imajo demenco

Podatki dveh obsežnih opazovalnih študij so pokazali, da je pri starejših bolnikih z demenco, zdravljenih z antipsihotiki, prisotno rahlo povečano tveganje za smrt in/ali potencialne možganskožilne neželene učinke v primerjavi s bolniki, ki jih niso zdravili. Za zanesljivo oceno natančnega obsega tveganja in vzroka povečanega tveganja umrljivosti ni na voljo dovolj podatkov. Ziprasidon ni odobren za zdravljenje z demenco povezanih vedenjskih motenj.

Venski tromboembolizem

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venskega tromboembolizma (VTE, *venous thrombembolism*). Ker so pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za nastanek VTE, je treba pred zdravljenjem z ziprasidonom in med njim prepoznati vse morebitne dejavnike tveganja za nastanek VTE in izvajati 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.

Zdravila, ki vsebujejo laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih in farmakodinamičnih študij o medsebojnem delovanju 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 jemati z zdravili, ki podaljšajo interval QT, npr. z antiaritmiki iz skupin IA in III, arzenovim trioksidom, halofantrinom, levometadilacetatom, mezoridazinom, tioridazinom, pimozidom, sparfloksacinom, gatifloksacinom, moksifloksacinom, dolasetronijevim mesilatom, meflokinom, sertindolom ali cisapridom (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Pri otrocih niso opravili študij o medsebojnem delovanju ziprasidona z drugimi zdravili.

Zdravila z delovanjem na osrednje živčevje in alkohol

Zaradi primarnih učinkov ziprasidona na osrednje živčevje je potrebna previdnost, če se jemlje v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali z alkoholom.

Učinek ziprasidona na druga zdravila

Študija z dekstrometorfanom *in vivo* pri 50 % manjši plazemski koncentraciji od tiste, ki nastane po jemanju 40 mg ziprasidona dvakrat na dan, ni pokazala izrazitega zaviranja CYP2D6. *In vitro* dobljeni podatki kažejo, da ziprasidon zmerno zavira CYP2D6 in CYP3A4, vendar ni verjetno, da bi klinično pomembno vplival na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo s tema izooblikama citokroma P450.

Peroralni kontraceptivi: jemanje ziprasidona ni pomembno spremenilo farmakokinetike estrogena (etinilestradiola, substrata CYP3A4) ali progesterona.

Litij: sočasno jemanje ziprasidona ni vplivalo na farmakokinetiko litija.

Ziprasidon in litij vplivata na srčno prevodnost, zato kombinacija teh dveh zdravil predstavlja tveganje za farmakodinamične interakcije, vključno z aritmijami. Vendar pa v nadzorovanih kliničnih preizkušanih kombinacijah 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 pri 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, ki zavira tudi p-gp, je (v odmerku 400 mg na dan) povečal koncentracijo ziprasidona v serumu za manj kot 40 %. Pri pričakovanem t_{max} ziprasidona se je koncentracija S-metil-dihidroziprasidona v serumu povečala za 55 %, koncentracija ziprasidonijevega sulfoksida pa za 8 %. Dodatnega podaljšanja intervala QTc niso opazili. Farmakokinetične spremembe zaradi sočasnega jemanja močnih zaviralcev CYP3A4 verjetno niso klinično pomembne, zato odmerka ni treba prilagajati. *In vitro* podatki in podatki iz študij na živalih kažejo, da bi ziprasidon lahko bil substrat P-glikoproteina (p-gp). Relevantnost *in vivo* za ljudi ni znana. Ker je ziprasidon substrat CYP3A4 in ker sta indukcija CYP3A4 in indukcija p-gp povezani, lahko sočasna uporaba z induktorji CYP3A4 in p-gp, kot so karbamazepin, rifampicin in šentjanževka, povzroči zmanjšanje koncentracij ziprasidona.

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

21-dnevno zdravljenje z 200 mg karbamazepina dvakrat na dan je izpostavljenost ziprasidonu zmanjšalo za približno 35 %.

Antacidi: večkratni odmerki antacidov, ki vsebujejo aluminij in magnezij, ali cimetidina nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko ziprasidona, če jih jemljemo na poln želodec.

Serotoninergična zdravila

Pri posameznih bolnikih so poročali o serotoninskem sindromu, ki je bil časovno povezan s terapevtsko uporabo ziprasidona v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili, kot so npr. selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) (glejte poglavje 4.8). Znaki serotoninskega sindroma lahko vključujejo zmedenost, agitacijo, vročino, potenje, ataksijo, hiperrefleksijo, mioklonus in drisko.

Vezava na beljakovine

Ziprasidon se močno veže na beljakovine v plazmi. Varfarin in propranolol, ki se prav tako močno vežeta na beljakovine, nista vplivala na vezavo ziprasidona na beljakovine v plazmi *in vitro*. Prav tako ziprasidon ni vplival na vezavo teh dveh zdravil v plazmi, zato je malo verjetno, da bi prišlo do medsebojnega delovanja z ziprasidonom, ker bi eno zdravilo izrinilo drugega.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so v odmerkih, ki povzročajo toksične učinke za mater in/ali sedacijo, potrdile neželene učinke ziprasidona na reprodukcijo. Znakov teratogenosti ni bilo (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Študij pri nosečnicah niso izvedli. Ker so izkušnje pri ljudeh omejene, ziprasidona ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja za plod.

Opozorilo, ki velja za zdravila iz skupine antipsihotikov

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z ziprasidonom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati. Zdravilo Zypsila se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če je med nosečnostjo treba zdravljenje prekiniti, se to ne sme storiti nenadoma.

Dojenje

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri doječih ženskah ni. Ziprasidon so v materinem mleku zaznali le v enem primeru. Bolnicam, ki dobivajo ziprasidon, je treba svetovati, naj ne dojijo. Če je zdravljenje potrebno, je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri ženskah in moških, izpostavljenih ziprasidonu, ni.

Kontracepcija – Ženskam v rodni dobi, ki dobivajo ziprasidon, je treba svetovati, naj uporabljajo ustrezno metodo kontracepcije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ziprasidon lahko povzroči zaspanost in lahko vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

SmPCPIL152635_3	14.07.2020 – Updated: 05.11.2020	Page 6 of 15
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolnike, ki bi utegnili voziti ali upravljati stroje, je treba primerno opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

Peroralni ziprasidon so v kliničnih preizkušanjih (glejte poglavje 5.1) dajali približno 6.500 odraslim preiskovancem. Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih preizkušanjih pri shizofreniji so bili nespečnost, zaspanost, glavobol in agitacija. Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih preizkušanjih pri bipolarni maniji pa so bili sedacija, glavobol in zaspanost.

Spodnja tabela navaja neželene učinke, ki so bili ugotovljeni v nadzorovanih študijah pri zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije.

Vsi neželeni učinki so naštetih 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 $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)).

Spodaj navedeni neželeni učinki so lahko povezani tudi z osnovno boleznijo in/ali s sočasno uporabljenimi zdravili.

Organski sistem	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 $< 1/1.000$	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	anafilaktična reakcija	
Infekcijske in parazitske bolezni		rinitis			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				limfopenija, povečanje števila eozinofilcev	
Bolezni endokrinega sistema			hiperprolaktinemija		
Presnovne in prehranske motnje			povečan apetit	hipokalcemija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	manija, agitacija, anksioznost, nemir	napad panike, nočne more, živčnost, depresivni simptom, zmanjšan libido	hipomanija, bradifrenija, anorgazmija, čustvena plitvost	
Bolezni živčevja	zaspanost, glavobol	distonija, ekstrapiramidne motnje, parkinsonizem, tardivna diskinezija,	sinkopa, konvulzije grand mal, ataksija, akinezija, sindrom nemirnih nog, motnje hoje,	nevroleptični maligni sindrom, serotoniniski sindrom, povešenost	

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
		diskinezija, hipertoniya, akatizija, tremor, omotica, sedacija	slinjenje, parestezija, hipestezija, dizartriya, motnje pozornosti, hipersomnija, letargija	obraza, pareza	
Očesne bolezni		zamegljen vid, motnje vida	okulogirna kriza, fotofobija, suhe oči	ambliopija, srbenje oči,	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavičica, tinitus, bolečine v ušesu		
Srčne bolezni		tahikardija	palpitacije	torsade de pointes	
Žilne bolezni		hipertenzija	hipertenzivna kriza, ortostatska hipotenzija, hipotenzija	sistolčna hipertenzija, diastolčna hipertenzija, labilen krvni tlak	venska embolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			tiščanje v žrelu, dispneja, orofaringealna bolečina	laringospazem, kolcanje	
Bolezni prebavil		bruhanje, driska, slabost, zaprtje, hipersekrecija slina, suha usta, dispepsija	disfagija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB), nelagodje v trebuhu, bolezni jezika, flatulenca	mehko blato	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	urtikarija, makulopapulozni izpuščaj, akne, alopecija	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic	

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
				Symptoms), luskavica, angioedem, alergijski dermatitis, otekanje obraza, eritem, papulozni izpuščaj, draženje kože	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična rigidnost	tortikolis, krči v mišicah, bolečine v udih, mišično-skeletno nelagodje, togost sklepov	trizmus	
Bolezni sečil			uhajanje urina, dizurija	zastajanje urina, enureza	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				odtegnitveni sindrom pri novorojenčku	
Motnje reprodukcije in dojk		moška spolna disfunkcija	galaktoreja, ginekomastija, amenoreja	priapizem, povečana erekcija, erektilna disfunkcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, bolečine, astenija, utrujenost	nelagodje v prsih, žeja	občutek vročine	
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase	podaljšanje QT na elektrokardiogramu, nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije	povečanje vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi	

V kratkotrajnih in dolgotrajnih kliničnih preizkušanjih zdravljenja shizofrenije in bipolarni manije z ziprasidonom so se tonično-klonični krči in hipotenzija pojavljali občasno, pri manj kot 1 % z ziprasidonom zdravljenih bolnikov.

Ziprasidon povzroči blago do zmerno podaljšanje intervala QT, odvisno od odmerka (glejte

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

poglavje 5.1). V kliničnih preizkušanjih zdravljenja shizofrenije se je podaljšanje za 30 do 60 ms pojavilo na 12,3 % (976/7.941) EKG-zapisov bolnikov, zdravljenih z ziprasidonom, in na 7,5 % (73/975) EKG-zapisov bolnikov, ki so jemali placebo. Podaljšanje za več kot 60 ms se je pojavilo na 1,6 % (128/7.941) EKG-zapisov bolnikov, ki so jemali ziprasidon in na 1,2 % (12/975) EKG-zapisov bolnikov, ki so jemali placebo. Incidenca podaljšanja intervala QTc nad 500 ms je bila 3 pri skupaj 3.266 (0,1 %) bolnikih, zdravljenih z ziprasidonom, in 1 pri skupaj 538 (0,2 %) bolnikih, ki so dobivali placebo. Izsledki kliničnih preizkušanj zdravljenja bolnikov z bipolarno manijo so bili primerljivi.

V kliničnih preizkušanjih 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. Možne klinične manifestacije (npr. ginekomastija in povečanje prsi) so bile redke.

Otroci in mladostniki z bipolarno manijo ter mladostniki s shizofrenijo

Najpogostejši neželeni učinki v s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z bipolarno motnjo, starih od 10-17 let (opisani s pogostnostjo > 10 %) so bili sedacija, zaspanost, glavobol, utrujenost, slabost in omotica. V s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s shizofrenijo (starih od 13 do 17 let) sta bila najpogostejša neželena učinka (pogostnost > 10 %) zaspanost in ekstrapiramidna motnja. Pogostnost, vrsta in izrazitost neželenih učinkov pri teh preiskovancih so bili na splošno podobni tistim pri odraslih z bipolarno motnjo ali shizofrenijo, zdravljenih z ziprasidonom. Ziprasidon je bil v kliničnih preizkušanjih pri pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo in shizofrenijo povezan s podobnim blagim do zmernim, od odmerka odvisnim podaljšanjem intervala QT, kot so ga opazili pri odrasli populaciji. V s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanjih 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 nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem ziprasidona so omejene. Največji potrjeni enkratno zaužiti odmerki ziprasidona je znašal 12.800 mg. V tem primeru so poročali o ekstrapiramidnih simptomih in intervalu QTc v dolžini 446 ms (brez posledic na srcu). Na splošno so najpogosteje opisani simptomi prevelikega odmerjanja ekstrapiramidni simptomi, zaspanost, tremor in anksioznost. Možna otopelost, konvulzije ali distonična reakcija glave in vratu po prevelikem odmerjanju lahko bolnika ogrozijo zaradi tveganja za aspiracijo med sproženim bruhanjem. Srčnožilni nadzor se mora začeti takoj in mora vključevati stalno elektrokardiografsko spremljanje; tako bi lahko odkrili morebitne aritmije. Specifičnega antidota za ziprasidon ni.

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki, derivati indola, oznaka ATC: N05AE04.

Mehanizem delovanja

Ziprasidon ima veliko afiniteto za dopaminske receptorje tipa 2 (D₂) in bistveno večjo afiniteto za serotonininske receptorje tipa 2A (5-HT_{2A}). S pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) ugotovljena blokada je bila 12 ur po enkratnem odmerku 40 mg na serotonininskih receptorjih tipa 2A več kot 80-odstotna in na D₂ več kot 50-odstotna. Ziprasidon medsebojno deluje tudi s serotonininskimi receptorji 5-HT_{2C}, 5-HT_{1D} in 5-HT_{1A}; njegove afinitete za ta mesta so enake ali večje od afinitete za receptorje D₂. Ziprasidon ima zmerno afiniteto za nevrnske prenašalce serotonina in noradrenalina. Kaže tudi zmerno afiniteto za histaminske receptorje H₁ in receptorje alfa₁. Afiniteta ziprasidona za muskarinske receptorje M₁ je zanemarljiva.

Dokazano je, da je ziprasidon antagonist serotonininskih receptorjev tipa 2A (5-HT_{2A}) in dopaminskih receptorjev D₂. Do terapevtskega delovanja pride verjetno deloma zaradi kombinacije teh antagonističnih učinkov. Ziprasidon je tudi močan antagonist na receptorjih 5-HT_{2C} in 5-HT_{1D}, močan agonist na receptorjih 5-HT_{1A} in zaviralec ponovnega nevrnskega privzema noradrenalina in serotonina.

Klinična učinkovitost in varnost

Shizofrenija

V 52-tedenski študiji je ziprasidon pri bolnikih, ki so se že na začetku odzvali na zdravljenje, med nadaljevalnim zdravljenjem učinkovito ohranil klinično izboljšanje. V skupinah, ki so dobivale ziprasidon, ni bilo jasnih dokazov o vplivu odmerka na odziv na zdravljenje. Ta študija je zajela bolnike s pozitivnimi in negativnimi simptomi in je dokazala učinkovitost ziprasidona tako pri pozitivnih kot pri negativnih simptomih.

Incidenca povečanja telesne mase, ki je bilo v kratkotrajnih (4- do 6-tedenskih) študijah zdravljenja shizofrenije opisano kot neželeni učinek, je bila majhna ter enaka pri bolnikih, ki so dobivali ziprasidon, in pri bolnikih, ki so dobivali placebo (pri obojih 0,4-odstotna). V enoletni, s placebom nadzorovani študiji so pri bolnikih, zdravljenih z ziprasidonom, ugotovili povprečno zmanjšanje telesne mase za 1 do 3 kg, pri bolnikih, ki so dobivali placebo, pa za 3 kg.

V dvojno slepi primerjalni študiji zdravljenja shizofrenije so merili presnovne parametre, vključno s telesno maso, koncentracijo inzulina na tešče, vrednostmi celotnega holesterola in trigliceridov ter indeksom odpornosti proti inzulinu. Pri bolnikih, ki so dobivali ziprasidon, niso pri nobenem od teh presnovnih parametrov opazili pomembnih sprememb v primerjavi z izhodiščem.

Rezultati velike varnostne študije v obdobju trženja

V obdobju trženja so izvedli randomizirano študijo pri 18.239 bolnikih (ki so jih nato spremljali še eno leto), da bi ugotovili, ali je učinek ziprasidona na interval QTc pri bolnikih s shizofrenijo povezan s povečanim tveganjem za umrljivost, ki ni posledica samomora. Študija, ki so jo opravili v naravnem kliničnem okolju, ni pokazala razlike med ziprasidonom in olanzapinom, kar zadeva stopnjo umrljivosti, ki ni posledica samomora (primarni opazovani dogodek). Študija prav tako ni pokazala nobene razlike pri sekundarnih opazovanih dogodkih, in sicer umrljivosti iz vseh vzrokov, umrljivosti zaradi samomora in umrljivosti zaradi nenadne smrti; opazili pa so nepomembno večjo pogostnost kardiovaskularne umrljivosti pri skupini, ki se je zdravila z ziprasidonom. Prav tako so pri tej skupini opazili statistično pomembno povečano pogostnost bolnišničnega zdravljenja iz vseh vzrokov, predvsem zaradi razlik v številu psihiatričnih bolnišničnih zdravljenj.

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bipolarna manija

Učinkovitost ziprasidona pri zdravljenju bipolarnе manije pri odraslih sta potrdili dve s placebom kontrolirani, dvojno slepi 3-tedenski študiji, v katerih so ziprasidon primerjali s placebom, in ena dvojno slepa 12-tedenska študija, v kateri so ziprasidon primerjali s haloperidolom in placebom. Te študije so zajele približno 850 bolnikov, ki so izpolnjevali merila DSM-IV za bipolarno motnjo razpoloženja I z akutno manično ali mešano epizodo, s psihotičnimi značilnostmi ali brez njih. Prisotnost psihotičnih značilnosti na začetku teh študij je bila 49,7-, 34,7- oziroma 34,9-odstotna. Učinkovitost so ocenjevali z lestvico MRS (Mania Rating Scale). Lestvica CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) je bila so-primarna ali ključna sekundarna spremenljivka učinkovitosti. Zdravljenje z ziprasidonom (40 do 80 mg dvakrat na dan, povprečni dnevni odmerek 120 mg) je v primerjavi s placebom statistično pomembno izboljšalo rezultat po MRS in CGI-S na zadnjem pregledu (3. teden). V 12-tedenski študiji je zdravljenje s haloperidolom (povprečni dnevni odmerek 16 mg) znatno bolj zmanjšalo rezultat po lestvici MRS kot ziprasidon (povprečni dnevni odmerek 121 mg). Glede na odstotek bolnikov, pri katerih se je odziv na zdravljenje ohranil od 3. do 12. tedna, je bila učinkovitost ziprasidona in haloperidola primerljiva.

Pediatrična populacija

Učinkovitost ziprasidona za zdravljenje bipolarnе motnje I pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) so ocenili v štiritedenskem s placebom kontroliranim preizkušanjem (n = 237) pri hospitaliziranih in ambulantnih bolnikih, ki so izpolnjevali merila DSM-IV za manične ali mešane epizode bipolarnе motnje I (s psihotičnimi značilnostmi ali brez njih) in so imeli v izhodišču seštevka Y-MRS ≥ 17 . V tem dvojno slepem, s placebom kontroliranim preizkušanjem so ziprasidon v fleksibilnih odmerkih (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) primerjali s placebom. Ziprasidon so uporabili v enkratnem odmerku 20 mg prvi dan, potem pa so ga v obdobju od 1 do 2 tednov titirali, v dveh dnevni odmerkih, do ciljnega območja od 120 do 160 mg/dan pri bolnikih s telesno maso ≥ 45 kg oz. 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 za 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 preizkušanju je bil povprečni dnevni odmerek 119 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 45 kg in 69 mg pri bolnikih s telesno maso < 45 kg.

Bipolarna manija

Varnost ziprasidona je bila ocenjena pri 237 pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let), ki so sodelovali v kliničnih preizkušanjih z večkratnimi odmerki pri bipolarni maniji; 31 pediatričnih bolnikov z bipolarno motnjo I je dobivalo peroralni ziprasidon vsaj 180 dni.

V 4-tedenskem preizkušanju 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, ki bi raziskale učinkovitost in prenašanje ziprasidona pri otrocih in mladostnikih, ni.

Dolgotrajnih kliničnih študij, ki bi raziskale učinek ziprasidona na preprečevanje ponovnega pojava maničnih/depresivnih simptomov, ni.

Shizofrenija

Program pri pediatrični populaciji s shizofrenijo je bil kratkotrajno, 6-tedensko, s placebom nadzorovano preskušanje, kateremu je sledila 26-tedenska, odprta podaljšana študija, ki so jo zasnovali za pridobitev informacij o učinkovitosti, varnosti in prenašanju peroralnega ziprasidona (od

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

40 do 80 mg dvakrat na dan ob obrokih) med njegovo dolgotrajno uporabo pri mladostnikih s shizofrenijo, starih od 13 do vključno 17 let. Študija z ziprasidonom pri pediatrični populaciji s shizofrenijo je bila prekinjena zaradi nezadostne učinkovitosti zdravila (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju več odmerkov ziprasidona s hrano je največja koncentracija v serumu praviloma dosežena v 6 do 8 urah po zaužitem odmerku. Absolutna biološka uporabnost 20 mg odmerka na poln želodec znaša 60 %. Farmakokinetične študije so pokazale, da se biološka uporabnost ziprasidona v prisotnosti hrane lahko poveča za 100 %, zato je ziprasidon priporočljivo jemati s hrano.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve znaša približno 1,1 l/kg. Več kot 99 % ziprasidona v serumu se veže na beljakovine.

Biotransformacija in izločanje

Povprečni razpolovni čas ziprasidona po peroralni uporabi je 6,6 ure. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 1 do 3 dneh. Povprečni očistek intravensko danega ziprasidona je 5 ml/min/kg. Približno 20 % odmerka se izloči z urinom in približno 66 % z blatom.

V terapevtskem odmernem območju od 40 do 80 mg dvakrat na dan ima ziprasidon, ki ga preiskovanci dobijo na poln želodec, linearno kinetiko.

Po zaužitju se ziprasidon izdatno presnovi in le malo se ga izloči z urinom (< 1 %) ali blatom (< 4 %) v nespremenjeni obliki. Predvidoma se čisti po treh presnovnih poteh, pri čemer nastanejo štirje glavni krožeči presnovki: benzotiazolpiperazinijev (BITP) sulfoksid, BITP sulfon, ziprasidonijev sulfoksid in S-metil-dihidroziprasidon. Nespremenjeni ziprasidon predstavlja okoli 44 % celotne količine z zdravilom povezanih snovi v serumu.

Ziprasidon se v glavnem presnavlja po dveh poteh: približno dve tretjini presnove predstavljata redukcija in metilacija, pri katerih nastaja S-metil-dihidroziprasidon, eno tretjino pa oksidativna presnova. Študije in vitro s človeškimi jetrnimi podceličnimi frakcijami kažejo, da S metil-dihidroziprasidon nastaja v dveh korakih. Te študije kažejo, da gre pri prvem koraku predvsem za kemijsko redukcijo z glutationom kot tudi za encimsko redukcijo z aldehidno oksidazo. Drugi korak pa je metilacija s tiolno metiltransferazo. Študije in vitro kažejo, da je CYP3A4 glavni citokrom P450, ki katalizira oksidativno presnovo ziprasidona, majhen prispevek pa ima morda tudi CYP1A2.

In vitro testirani ziprasidon, S-metil-dihidroziprasidon in ziprasidonijev sulfoksid imajo skupne lastnosti, iz katerih je mogoče predvideti, da podaljšujejo interval QTc. S-metil-dihidroziprasidon se v glavnem izloči z blatom prek žolča, v manjšem delu s presnovo, ki jo katalizira CYP3A4.

Ziprasidonijev sulfoksid se izloči skozi ledvice in s sekundarno presnovo, ki jo katalizira CYP3A4.

Posebne populacije

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

Ugotovili niso nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik 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 ledvičnega delovanja niso opazili progresivnega povečanja izpostavljenosti ziprasidonu, kar ustreza dejstvu, da ledvični očistek k celotnemu očistku prispeva zelo malo. Po 7-dnevni peroralni uporabi 20 mg ziprasidona dvakrat na dan je bila izpostavljenost v primerjavi z zdravimi preiskovanci (kreatininski očistek > 70 ml/min) pri preiskovancih z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek 30-60 ml/min) 146-odstotna, z zmerno okvaro (kreatininski očistek 10-29 ml/min) 87-odstotna in s hudo okvaro (potreba po dializi) 75-odstotna. Ni znano, ali je bila koncentracija presnovkov v serumu pri teh bolnikih povečana.

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri blagi do zmerni okvari jetrnega delovanja (Child-Pugh A ali B) zaradi ciroze je bila koncentracija v serumu po peroralni uporabi 30 % večja, razpolovni čas pa približno 2 uri daljši kot pri bolnikih brez okvare jetrnega delovanja. Učinek okvare jeter na koncentracijo presnovkov v serumu ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti, ki izhajajo iz običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenosti, ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. V študijah vpliva na razmnoževanje pri podganah in zajcih, ziprasidon ni kazal znakov teratogenosti. Pri odmerkih, ki so bili toksični za mater (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 upočasnjen funkcijski razvoj mladičev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
povidon K-25
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
želatina
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC-Al): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 in 100 trdih kapsul v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

1.3.1	Ziprasidone hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/08/01727/001-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 10. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 1. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 10. 2020