

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ZELDOX 20 mg trde kapsule
ZELDOX 40 mg trde kapsule
ZELDOX 60 mg trde kapsule
ZELDOX 80 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg, 40 mg, 60 mg oziroma 80 mg ziprasidona v obliki ziprasidonijevega klorida monohidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 20 mg kapsula vsebuje 66,1 mg laktoze monohidrata.
Ena 40 mg kapsula vsebuje 87,83 mg laktoze monohidrata.
Ena 60 mg kapsula vsebuje 131,74 mg laktoze monohidrata.
Ena 80 mg kapsula vsebuje 175,65 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

20 mg – modro-bele kapsule velikosti št. 4 z oznako “Pfizer” in “ZDX 20”
40 mg – modre kapsule velikosti št. 4 z oznako “Pfizer” in “ZDX 40”
60 mg – bele kapsule velikosti št. 3 z oznako “Pfizer” in “ZDX 60”
80 mg – modro-bele kapsule velikosti št. 2 z oznako “Pfizer” in “ZDX 80”

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 (preprečevanja epizod bipolarnе 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, zaužit s hrano. Pozneje je mogoče dnevni odmerek prilagoditi glede na klinično stanje posameznega bolnika, in sicer do največ 80 mg dvakrat na dan. Če je indicirano, je največji priporočeni odmerek mogoče doseči že 3. dan zdravljenja.

Zelo pomembno je, da ne presežete največjega odmerka, ker varnosti pri odmerku nad 160 mg/dan niso potrdili in ker lahko ziprasidon v odvisnosti od odmerka podaljša interval QT (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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

Starejši

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

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z jetrno insuficienco je treba razmisliti o manjših odmerkih (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Bipolarna manija

Priporočeni odmerek za akutno zdravljenje bipolarnе manije pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) je enkratno 20 mg odmerko prvi dan, zaužit s hrano. Nato je treba ziprasidon dajati s hrano v dveh deljenih dnevniх odmerkih in ga titrirati 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 kliničnih preskušanjih je bilo dovoljeno asimetrično odmerjanje, tako da so bili jutranji odmerki 20 mg ali 40 mg manjši od večernih odmerkov (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Zelo pomembno je, da ne presežete na podlagi telesne mase določenega največjega odmerka (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 bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Kapsule je treba vzeti s hrano in jih pogoltniti cele, brez žvečenja, drobljenja ali predhodnjega odpiranja, ker lahko to vpliva na absorpcijo zdravila.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na 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
- aritmije, zdravljene z antiaritmiki skupin IA in III
- sočasno zdravljenje z zdravili, ki podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki skupin IA in III, arzenov trioksid, halofantrin, levometadilacetat, mezoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksacin,

gatifloksacin, moksifloksacin, dolasetronijev mesilat, meflokin, sertindol ali cisaprid (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 preučiti anamnezo, vključno z družinsko anamnezo, in opraviti zdravniški 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 dajati skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri bolnikih z izrazito bradikardijo je potrebna previdnost. Motnje elektrolitov, npr. hipokaliemija ali hipomagneziemija, povečajo tveganje za maligne aritmije 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 kardialni simptomi, npr. palpitacije, vrtoglavica, sinkopa ali konvulzije, je treba upoštevati možnost maligne srčne aritmije in opraviti pregled srca, vključno z EKG. Če je interval $QTc > 500$ ms, je zdravljenje priporočljivo prekiniti (glejte poglavje 4.3).

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih z več sočasnimi motečimi 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, vendar potencialno smrten zaplet, opisan v povezavi z antipsihotičnimi zdravili, vključno z ziprasidonom. Obvladovanje NMS mora vključevati 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.

Tardivna diskinezija

Dolgotrajno zdravljenje z ziprasidonom lahko povzroči tardivno diskinezijo in druge tardivne ekstrapiramidne sindrome. Bolniki z bipolarno motnjo razpoloženja so posebej nagnjeni k tej vrsti simptomov, le-ti pa so bolj pogosti pri dolgotrajnem zdravljenju in pri višji starosti bolnika. 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 z anamnezo konvulzij je priporočljiva previdnost.

Okvara jeter

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

Povečano tveganje za cerebrovaskularne insulte pri bolnikih z demenco

Pri bolnikih z demenco je bilo pri zdravljenju z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki v randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih opaženo približno trikrat večje tveganje za cerebrovaskularne neželene učinke. 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 zdravilo Zeldox uporabljati previdno.

Povečana umrljivost starejših bolnikov z demenco

Podatki iz dveh velikih opazovalnih študij so pokazali, da pri starejših bolnikih z demenco, ki so jih zdravili z antipsihotiki, obstaja majhno povečanje tveganja za smrt in/ali potencialne cerebrovaskularne neželene učinke v primerjavi z bolniki, ki jih niso zdravili. Za zanesljivo oceno natančne velikosti povečanja tveganja ni na voljo dovolj podatkov, vzrok za povečano tveganje pa ni znan.

Zdravilo Zeldox ni odobreno za zdravljenje z demenco povezanih vedenjskih motenj.

Venska trombembolija

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske trombembolije (VTE - *Venous Thromboembolism*). Ker so pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za VTE, je treba vse možne dejavnike tveganja za VTE ugotoviti pred in med zdravljenjem z ziprasidonom ter uvesti ustrezne 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 receptorjev D2. 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

Ker kapsule kot pomožno snov vsebujejo laktozo (glejte poglavje 6.1), bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Zeldox vsebuje natrij

Zdravilo Zeldox vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

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 uporabljati z zdravili, ki podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki skupin IA in III, arzenov trioksid, halofantrin, levometadilacetat, mezoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, dolasetronijev mesilat, meflokin, sertindol ali cisaprid (glejte poglavje 4.3).

Študij o medsebojnem delovanju ziprasidona z drugimi zdravili pri otrocih niso izvedli.

Zdravila z delovanjem na osrednje živčevje/alkohol

Zaradi primarnih učinkov ziprasidona je pri uporabi v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili in alkoholom potrebna previdnost.

Učinek ziprasidona na druga zdravila

Študija z deksametofanom *in vivo* pri 50 % manjši plazemski koncentraciji, kot je dosežena po 40 mg ziprasidona dvakrat na dan, ni pokazala izrazitega zavrtja CYP2D6. *In vitro* podatki kažejo, da bi ziprasidon lahko bil zmeren zaviralec CYP2D6 in CYP3A4. Vendar ni verjetno, da bi ziprasidon v klinično pomembnem obsegu vplival na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo preko teh dveh izooblik citokroma P450.

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

Litij: sočasna uporaba ziprasidona ni vplivala na farmakokinetiko litija.

Ker ziprasidon in litij vplivata na srčno prevodnost, kombinacija teh dveh zdravil lahko predstavlja tveganje za farmakodinamične interakcije, vključno z aritmijami; 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 učinkovini 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, ki hkrati zavira tudi P-glikoprotein (P-gp), je v odmerku 400 mg/dan povečal koncentracijo ziprasidona v serumu za < 40 %. Pri pričakovanem t_{max} ziprasidona se je koncentracija S-metil-dihidroziprasidona v serumu povečala za 55 %, koncentracija ziprasidon sulfoksida pa za 8 %. Dodatnega podaljšanja QTc niso opazili. Ni verjetno, da bi sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 klinično pomembno spremenila farmakokinetiko, zato odmerka ni treba prilagajati.

In vitro podatki in podatki, pridobljeni pri živalih, kažejo, da bi ziprasidon lahko bil substrat P-gp. Relevantnost *in vivo* za ljudi ni znana. Ker je ziprasidon substrat CYP3A4 in je indukcija CYP3A4 in P-gp povezana, lahko sočasna uporaba z induktorji CYP3A4 in P-gp, kot so karbamazepin, rifampicin in šentjanževka, povzroči zmanjšanje koncentracij ziprasidona.

21-dnevno zdravljenje s karbamazepinom v odmerku 200 mg dvakrat na dan je za približno 35 % zmanjšalo izpostavljenost ziprasidonu.

Antacidi: 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, ki je bil časovno povezan z 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, povišano telesno temperaturo, potenje, ataksijo, hiperrefleksijo, mioklonus in diarejo.

Vezava na plazemske beljakovine

Ziprasidon se v veliki meri veže na plazemske beljakovine. Varfarin ali propranolol, učinkovini, ki se v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, nista spremenili *in vitro* vezave ziprasidona na plazemske beljakovine, kakor tudi ziprasidon ni spremenil vezave teh učinkovin v človeški plazmi. Zato je možnost za interakcije z ziprasidonom zaradi izpodrivanja malo verjetna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazale neželene učinke na razmnoževanje v odmerkih, povezanih s toksičnimi učinki za mater in/ali sedacijo. 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 pričakovana korist za mater odtehta morebitno tveganje za plod.

Opozorilo za zdravila iz skupine antipsihotikov

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju 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, dihalni stiski in motnjah hranjenja. Zaradi tega je treba novorojenčke skrbno spremljati. Zdravila Zeldox 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

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 somnolenco in lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike, ki bi utegnili voziti ali upravljati stroje, je treba ustrezno opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

Peroralni ziprasidon so v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1) uporabili pri približno 6.500 odraslih preskušancih. Najpogostejši neželeni učinki zdravila v kliničnih preskušanjih pri shizofreniji so bili nespečnost, somnolenca, glavobol in agitacija. Najpogostejši neželeni učinki zdravila v kliničnih preskušanjih pri bipolarni maniji pa so bili sedacija, glavobol in somnolenca.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke zdravila na podlagi nadzorovanih preskušanj pri shizofreniji in bipolarni maniji.

Vsi neželeni učinki zdravila 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 $< 1/1.000$), *zelo redki* ($< 1/10.000$) in *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Spodaj navedeni neželeni učinki so lahko povezani tudi z osnovno boleznijo in/ali sočasno uporabljanimi 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, zvišanje števila eozinofilcev	
Bolezni endokrinega sistema			hiperprolaktinemija		
Presnovne in prehranske motnje			zvečan tek	hipokalciemija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	manija, agitacija, anksioznost, nemir	napad panike, nočne more, živčnost, depresivni simptom, zmanjšan libido	hipomanija, bradifrenija, anorgazmija, čustvena plitvost	
Bolezni živčevja	somnolenca, glavobol	distonija, ekstrapiramidne motnje, parkinsonizem, tardivna diskinezija, diskinezija, hipertonija, akatizija, tremor, omotica, sedacija	sinkopa, generaliziran epileptični napad, ataksija, akinezija, sindrom nemirnih nog, motnje hoje, slinjenje, parestezija, hipestezija, dizartrija, motnje pozornosti, hipersomnija, letargija	nevroleptični maligni sindrom, serotoninški sindrom, povešenost obraza, pareza	
Očesne bolezni		zamegljen vid, okvara vida	okulogirna kriza, fotofobija, suhe oči	ambliopija, srbenje oči	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica, tinitus, bolečine v ušesu		
Srčne bolezni		tahikardija	palpitacije	torsade de pointes	
Žilne bolezni		hipertenzija	hipertenzivna kriza, ortostatska hipotenzija, hipotenzija	sistolčna hipertenzija, diastolična hipertenzija, labilen krvni tlak	venska embolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega			tiščanje v grlu, dispneja, orofaringealna	laringospazem, kolcanje	

prostora			bolečina		
Bolezni prebavil		bruhanje, diareja, navzea, zaprtje, hipersekrecija slin, suha usta, dispepsija	disfagija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, nelagodje v trebuhu, bolezn jezika, flatulenca	mehko blato	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	urtikarija, makulopapulozen izpuščaj, akne, alopecija	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), psoriaza, angioedem, alergijski dermatitis, otekanje obraza, eritem, papulozen izpuščaj, draženje kože	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična rigidnost	tortikolis, mišični krči, bolečine v udih, mišično-skeletno nelagodje, togost sklepov	trizmus	
Bolezni sečil			urinska inkontinenca, disurija	zastajanje urina, enureza	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				odtegnitveni sindrom pri novorojenčku	
Motnje reprodukcije in dojk		spolna disfunkcija pri moških	galaktoreja, ginekomastija, amenoreja	priapizem, zvečana erekcija, erektilna disfunkcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, bolečina, astenija, utrujenost	nelagodje v prsnem košu, žeja	občutek vročine	
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zvečanje telesne mase	podaljšanje QT na elektrokardiogramu, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter	zvišanje ravnih laktat-dehidrogenaze v krvi	

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

Ziprasidon povzroči blago do zmerno, od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 5.1). V kliničnih preskušanjih pri shizofreniji se je podaljšanje od 30 do 60 ms pojavilo na 12,3 % (976/7.941) zapisov EKG bolnikov, zdravljenih z ziprasidonom, in na 7,5 % (73/975) zapisov EKG bolnikov, ki so dobivali placebo. Podaljšanje > 60 ms se je pojavilo na 1,6 % (128/7.941) zapisov EKG bolnikov na ziprasidonu in na 1,2 % (12/975) zapisov EKG bolnikov na placebo. Incidenca podaljšanja intervala QTc nad 500 ms je bila 3 pri skupno 3.266 (0,1 %) bolnikih, zdravljenih z ziprasidonom, in 1 pri skupno 538 (0,2 %) bolnikih, ki so dobivali placebo. Izsledki kliničnih preskušanj pri bipolarni maniji so bili podobni.

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

Pediatrična populacija

Najpogostejši neželeni učinki v s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z bipolarno motnjo, starih 10-17 let (opisani s pogostostjo > 10 %), so bili sedacija, somnolenca, glavobol, utrujenost, navzea, omotica, bruhanje, zmanjšanje apetita in ekstrapiramidne motnje. Najpogostejša neželena učinka v s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s shizofrenijo, starih 13-17 let (opisana s pogostostjo > 10 %), sta bila somnolenca in ekstrapiramidne motnje. Varnostni profil ziprasidona pri pediatrični populaciji je bil na splošno podoben profilu pri odraslih. Vendar pa so v študijah pri pediatričnih bolnikih opazili veliko incidenco sedacije in somnolence.

Ziprasidon je bil v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih povezan s podobno blagim do zmernim, od odmerka odvisnim podaljšanjem intervala QT, podobnim tistemu, ki so ga opazili pri odrasli populaciji. V s placebom nadzorovanih kliničnih 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 kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

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 odmerek ziprasidona znaša 12.800 mg. V tem primeru so poročali o ekstrapiramidnih simptomih in intervalu QTc v dolžini 446 ms (brez srčnih nepravilnosti). Na splošno so najpogosteje opisani simptomi prevelikega odmerjanja ekstrapiramidni simptomi, somnolenca, tremor in anksioznost.

Možna otopelost, konvulzije ali distonična reakcija glave in vratu po prevelikem odmerjanju lahko bolnika ogrozijo z aspiracijo med sproženim bruhanjem. Srčnožilni nadzor je treba začeti takoj in mora vključevati stalno elektrokardiografsko spremljanje, da bi odkrili možne aritmije. Specifičnega antidota za ziprasidon ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Ziprasidon ima veliko afiniteto za dopaminske receptorje tipa 2 (D₂) in bistveno večjo afiniteto za serotoninске receptorje tipa 2_A (5HT_{2A}). S pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) ugotovljena blokada je bila 12 ur po enkratnem odmerku 40 mg na serotoninских receptorjih tipa 2_A več kot 80 % in na D₂ več kot 50 %. Ziprasidon medsebojno deluje tudi s serotoninскими receptorji 5HT_{2C}, 5HT_{1D} in 5HT_{1A}; njegove afinitete za ta vezavna mesta so enake ali večje od afinitete za receptorje D₂.

Ziprasidon ima zmerno afiniteto za nevronske prenašalce serotonina in noradrenalina. Kaže tudi zmerno afiniteto za histaminske receptorje H(1) in receptorje alfa(1), njegova afiniteta za muskarinske receptorje M(1) pa je zanemarljiva.

Dokazali so, da je ziprasidon antagonist serotoninskih receptorjev tipa 2_A (5HT_{2A}) in dopaminskih receptorjev tipa 2 (D₂). Do terapevtskega delovanja pride verjetno deloma zaradi 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 pri bolnikih, ki so se uvodoma odzvali na zdravljenje, med nadaljevalnim zdravljenjem učinkovito ohranil klinično izboljšanje: med skupinami, ki so dobivale ziprasidon, ni bilo jasnih dokazov o razmerju med odmerkom in odzivom. Ta študija je vključevala 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 opisano kot neželen učinek v kratkoročnih (4- do 6-tedenskih) študijah pri shizofreniji, je bila majhna ter enaka pri bolnikih, ki so dobivali ziprasidon, in tistih, ki so dobivali placebo (pri obeh 0,4 %). V enoletni, s placebom nadzorovani študiji, so pri bolnikih, zdravljenih z ziprasidonom, ugotovili mediano zmanjšanje telesne mase za 1 do 3 kg, pri bolnikih, ki so dobivali placebo, pa mediano zmanjšanje za 3 kg.

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

Rezultati velike študije varnosti v obdobju trženja

V obdobju trženja so izvedli randomizirano študijo na 18.239 bolnikih s shizofrenijo z nadaljnjim spremljanjem v obdobju enega leta, da bi ugotovili, ali je učinek ziprasidona na interval QTc povezan s povečanim tveganjem za umrljivost iz razlogov, ki niso povezani s samomorom. Študija, ki so jo opravili v naravnem kliničnem okolju, kar zadeva stopnjo umrljivosti iz razlogov, nepovezanih s samomorom, ni pokazala razlike med ziprasidonom in olanzapinom (primarni opazovani dogodek). Študija prav tako ni pokazala nobene razlike pri sekundarnih opazovanih dogodkih glede umrljivosti iz različnih vzrokov, umrljivosti zaradi samomora ali umrljivosti zaradi nenadne smrti. Ne glede na to pa so opazili nepomembno številčno večjo pogostnost srčnožilne umrljivosti pri skupini, ki se je zdravila z ziprasidonom. Prav tako so pri tej skupini opazili statistično pomembno povečano pogostnost bolnišničnega zdravljenja iz različnih vzrokov, predvsem zaradi razlik v številu psihiatričnih bolnišničnih zdravljenj.

Bipolarna manija

Učinkovitost ziprasidona pri odraslih z manijo sta potrdili dve s placebom nadzorovani, dvojno slepi, 3-tedenski študiji, ki sta primerjali ziprasidon s placebom, in ena dvojno slepa, 12-tedenska študija, ki je ziprasidon primerjala s haloperidolom in placebom. Te študije so vključevale 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 %. Učinkovitost so ocenjevali z lestvico MRS (MRS - *Mania Rating Scale*). Lestvica CGI-S (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 pomembno izboljšalo rezultat po MRS in CGI-S na zadnjem pregledu (po 3 tednih). V 12-tedenski študiji je zdravljenje s haloperidolom (v povprečnem dnevnem odmerku 16 mg) statistično pomembno poslabšalo rezultat po MRS lestvici v primerjavi z ziprasidonom (v

povprečnem dnevnom odmerku 121 mg). Glede na odstotek bolnikov, pri katerih se je ohranil odziv na zdravljenje od 3. do 12. tedna, je bila učinkovitost ziprasidona in haloperidola primerljiva.

Učinkovitost ziprasidona pri zdravljenju bipolarnе motnje I pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) so ocenili v enem 4-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju (n = 237) bolnišničnih in ambulantnih bolnikov, ki so izpolnjevali merila DSM-IV za manične ali mešane epizode bipolarnе motnje I s psihotičnimi značilnostmi ali brez njih in so imeli seštevek Y-MRS ob izhodišču ≥ 17 . S tem dvojnim slepim, s placebom nadzorovanim preskušanjem so primerjali 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. Ziprasidon so uporabili v enkratnem odmerku 20 mg prvi dan, nato pa so ga v obdobju od 1 do 2 tednov titrirali do ciljnega območja od 120 do 160 mg/dan v dveh odmerkih pri bolnikih s telesno maso ≥ 45 kg, ali do ciljnega območja od 60 do 80 mg/dan v dveh odmerkih pri bolnikih s telesno maso < 45 kg. Dovoljeno je bilo asimetrično 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.

Dolgoročnih kliničnih študij o učinkovitosti ziprasidona za preprečevanje ponovnega pojava maničnih/depresivnih simptomov pri odraslih bolnikih ni.

Pediatrične študije

Bipolarna manija

Varnost ziprasidona so ocenili pri 237 pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let), ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih z večkratnimi odmerki pri bipolarni maniji; skupaj 31 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, celokupnega holesterola, holesterola LDL ali ravni trigliceridov v primerjavi z izhodiščem.

Učinkovitost ziprasidona pri zdravljenju bipolarnе motnje I so ocenili v študiji v obdobju trženja zdravila pri pediatričnih bolnikih (n = 171 [populacija, pri kateri so preučevali varnost]; n = 168 [populacija, ki so jo nameravali zdraviti]), ki so ob izhodišču izpolnjevali merila DSM-5 za bipolarno motnjo I (manična ali mešana epizoda). V študiji so primerjali prilagodljivo odmerjanje peroralnega ziprasidona od 80 do 160 mg/dan (od 40 do 80 mg dvakrat na dan) 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 z dajanjem placeba v obdobju 4 tednov. V študiji so dokazali, da je bil ziprasidon boljši od placeba, kar zadeva spremembo celotnega seštevka Y-MRS od izhodišča do 4. tedna. V študiji niso opazili nobenih pomembnih razlik med bolniki, ki so jemali ziprasidon, in bolniki na placebo v povprečni spremembi telesne mase, koncentracije glukoze na tešče, celokupnega holesterola, holesterola LDL ali ravni trigliceridov v primerjavi z izhodiščem.

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

Dolgoročnih kliničnih študij o učinkovitosti ziprasidona za preprečevanje ponovnega pojava maničnih/depresivnih simptomov pri pediatričnih bolnikih, ni.

Shizofrenija

Program pri pediatrični populaciji s shizofrenijo je bil kratkotrajno, 6-tedensko, s placebom nadzorovano preskušanje (A1281134), kateremu je sledila 26-tedenska, odprta podaljšana študija (A1281135), ki so jo zasnovali za pridobitev informacij o učinkovitosti, varnosti in prenašanju peroralnega ziprasidona (od 40 do 80 mg dvakrat na dan ob obrokih) med njegovo dolgotrajno

uporabo pri mladostnikih s shizofrenijo, starih od 13 do vključno 17 let. Študijo zdravila Zeldox pri pediatrični populaciji s shizofrenijo je družba Pfizer prekinila 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 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 znaša približno 1,1 l/kg. Ziprasidon je v serumu več kot 99 % vezan na plazemske beljakovine.

Biotransformacija in izločanje

Povprečni končni razpolovni čas ziprasidona po peroralni uporabi je 6,6 ur. 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 v urin in približno 66 % v blato.

V območju terapevtskega odmerka od 40 do 80 mg dvakrat na dan ima ziprasidon, ki ga preskušanci dobijo na poln želodec, linearno kinetiko.

Po peroralnem zaužitju se ziprasidon izdatno presnovi in le malo se ga v nespremenjeni obliki izloči v urin (< 1 %) ali blato (< 4 %). Ziprasidon se izloča predvsem po treh predlaganih presnovnih poteh, pri čemer nastanejo štirje glavni cirkulirajoči presnovki: benzotiazolpiperazinov (BITP) sulfoksid, BITP sulfon, ziprasidon sulfoksid in S-metil-dihidroziprasidon. Nespremenjeni ziprasidon predstavlja okoli 44 % celotne količine z zdravilom povezanih snovi v serumu.

Ziprasidon se presnavlja predvsem po dveh presnovnih poteh: z redukcijo in metilacijo do S-metil-dihidroziprasidona, kar predstavlja približno dve tretjini presnove, in z oksidativno presnovo, kar predstavlja preostalo tretjino. Študije *in vitro* na subceličnih frakcijah človeških jeter kažejo, da S-metil-dihidroziprasidon nastaja v dveh korakih; v prvem koraku pride predvsem do kemijske redukcije z glutationom in encimske redukcije z aldehyd-oksido. Drugi korak presnove je metilacija s tiol-metiltransferazo. Študije *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni citokrom P450, ki katalizira oksidativno presnovo ziprasidona, v manjši meri pa morda sodeluje tudi CYP1A2.

In vitro testirani ziprasidon, S-metil-dihidroziprasidon in ziprasidon sulfoksid imajo skupne lastnosti, po katerih je mogoče predvidevati, da podaljšujejo interval QTc. S-metil-dihidroziprasidon se v glavnem izloči v blato z biliarnim izločanjem z manjšim prispevkom presnove, katalizirane s CYP3A4. Ziprasidon sulfoksid se izloči z ledvičnim izločanjem 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 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 razlike v telesni masi).

Med uporabo ziprasidona pri preskušancih 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. Po peroralni uporabi 20 mg ziprasidona dvakrat na dan v obdobju sedmih dni je bila izpostavljenost v primerjavi z zdravimi preiskovanci (očistek kreatinina > 70 ml/min) pri preiskovancih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 30-60 ml/min) 146 %, pri

tistih z zmerno okvaro (očistek kreatinina 10-29 ml/min) 87 % in pri tistih s hudo okvaro (potreba po dializi) 75 %. Ni znano, ali je koncentracija presnovkov v serumu pri teh bolnikih povečana.

Pri blagi do zmerni okvari delovanja jeter (Child Pugh A ali B) zaradi ciroze je bila koncentracija v serumu po peroralni uporabi 30 % večja, končni razpolovni čas pa približno 2 uri daljši kot pri normalnih bolnikih. Učinek 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 študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in zajcih ziprasidon ni kazal znakov teratogenosti. Pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost za mater (npr. zmanjšano pridobivanje telesne mase), so opazili neželene učinke na plodnost in zmanjšano telesno maso mladičev. Pri plazemskih koncentracijah pri materah, 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 kapsul:

- laktoza monohidrat
- predgelirani koruzni škrob
- magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsul:

- želatina
- titanov dioksid (E171)
- natrijev lavrilsulfat (natrijev dodecilsulfat)
- indigotin (E132; le v 20 mg, 40 mg, 80 mg kapsulah)

Črnilo za napis:

- šelak (E904)
- propilenglikol (E1520)
- amonijev hidroksid (E527)
- kalijev hidroksid (E525)
- črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapsule ziprasidona so pakirane v aluminjskih PVC/PVA pretisnih oмотih, prekritih z aluminjsko folijo, v škatlah, ki vsebujejo po 30 kapsul (3 x 10 kapsul).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemska

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

H/03/01699/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.04.2003

Datum zadnjega podaljšanja: 11.11.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 10. 2022