

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ZELDOX 20 mg/ml prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje ziprasidonijev mesilat, kar ustreza 20 mg ziprasidona. Po rekonstituciji 1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 20 mg ziprasidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

bel do belkast prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ziprasidon prašek za raztopino za injiciranje je indiciran za hitro obvladanje agitacije pri bolnikih s shizofrenijo, kadar peroralna terapija ni primerna; uporabljati se ga sme največ 3 dni zapored.

Takoj ko je klinično primerno, je treba zdravljenje s praškom za raztopino za injiciranje ziprasidona prekiniti in uvesti peroralni ziprasidon.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Samo za intramuskularno uporabo.

Intravenski uporabi se je treba izogibati.

Intramuskularni pripravek je namenjen samo bolnikom, pri katerih zdravljenje s peroralnim pripravkom ni primerno.

Odrasli

Priporočeni odmerek je 10 mg, apliciran kot je potrebno, do največjega odmerka 40 mg na dan. Odmerke 10 mg se sme aplicirati na 2 uri. Nekateri bolniki potrebujejo začetni odmerek 20 mg, ki mu lahko naslednji 10 mg odmerek sledi čez 4 ure. Potem je mogoče odmerke 10 mg dajati na 2 uri do največjega dnevnega odmerka 40 mg. Intramuskularna uporaba ziprasidona več kot 3 dni zapored ni raziskana.

Če je indicirano dolgotrajno zdravljenje, je treba intramuskularno farmacevtsko obliko nadomestiti s peroralnim ziprasidonijevim kloridom (do 80 mg dvakrat na dan) takoj, ko je to mogoče.

Starejši

Klinične izkušnje z intramuskularnim zdravljenjem pri starejših bolnikih (> 65 let) so omejene. Zdravljenje teh bolnikov z intramuskularnimi injekcijami ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba intramuskularne injekcije ziprasidona uporabljati previdno (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).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

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, pimizid, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, dolasetronijev mesilat, meflokin, sertindol ali cisaprid (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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 intramuskularnih injekcij ziprasidona pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Starejši (> 65 let)

Klinična preskušanja niso vključevala dovolj starejših bolnikov, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje, intramuskularno zdravljenje pri teh bolnikih pa ni priporočljivo.

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.

Srčnožilne bolezni

Klinična preskušanja niso vključevala dovolj bolnikov s srčnožilnimi boleznimi, zato varnost intramuskularne uporabe tega zdravila še ni bila dokazana (glejte poglavje 4.3).

Krvni tlak

Po intramuskularni uporabi ziprasidona se lahko pojavijo omotica, tahikardija in posturalna hipotenzija. Opisani so tudi posamezni primeri hipertenzije. Potrebna je previdnost, še posebej pri ambulantnih bolnikih.

Tardivna diskinezija

Dolgotrajno zdravljenje z ziprasidonom lahko povzroči tardivno diskinezijo in druge tardivne ekstrapiramidne sindrome. 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.

Poročila o smrtnosti iz obdobja trženja zdravila

Tako kot pri drugih intramuskularnih antipsihotikih so tudi med uporabo intramuskularne oblike ziprasidona poročali o smrtnih izidih, do katerih je večinoma prišlo pri bolnikih z več sočasnimi motečimi dejavniki tveganja. Čeprav vzročna povezava ni bila ugotovljena, je treba intramuskularno obliko ziprasidona uporabljati previdno.

Zdravilo Zeldox vsebuje natrij

Zdravilo Zeldox vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml rekonstituirane raztopine za injiciranje. 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).

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

Vse študije medsebojnega delovanja so bile opravljene s peroralnim ziprasidonom.

Študija z dekstrometorfanom *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.

Učinki drugih zdravil na ziprasidon

Zaviralec CYP3A4 ketokonazol 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.

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, 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.

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

Intramuskularni ziprasidon

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, katerih povezanost z ziprasidonom je bila v preskušanjih II./III. faze možna, verjetna ali ni bila znana. Najpogostejši neželeni učinki so bili navzea, sedacija, omotica, bolečina na mestu injiciranja, glavobol in somnolenca.

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 $< 1/1.000$), *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					anafilaktična reakcija, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšan tek		
Psihiatrične motnje		agitacija, nespečnost	manija, osebnostna motnja, asocialno vedenje, tik		hipomanija
Bolezni živčevja		distonija, ekstrapiramidne motnje, akatizija, tremor, somnolenca, glavobol, omotica, sedacija	sinkopa, diskinezija, parkinsonizem, rigidnost zobatega kolesa, dizartrijska, dispraksija, posturalna omotica		nevroleptični maligni sindrom, serotoninški sindrom, povešenost obraza, tardivna diskinezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavinica		
Srčne bolezni		tahikardija	bradikardija		torsade de pointes
Žilne bolezni		hipertenzija, hipotenzija	ortostatska hipotenzija, zardevanje		venska embolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			laringospazem		
Bolezni prebavil		bruhanje, navzea, zaprtje, suha usta	diareja, mehko blato	disfagija	
Bolezni kože in podkožja			hiperhidroza, izpuščaji		reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS),

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)
					angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična rigidnost			
Bolezni sečil				disurija, urinska inkontinenca	enureza
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					odtegnitveni sindrom pri novorojenčku
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem		galaktoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, bolečina na mestu injiciranja, pekoč občutek na mestu injiciranja, utrujenost	odtegnitveni sindrom, gripi podobna bolezen, neprijeten občutek na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja		
Preiskave			znižan krvni tlak, zvišanje ravni jetrnih encimov		

V kliničnih preskušanjih fiksnih odmerkov intramuskularnega ziprasidona so bili najpogosteje opisani srčnožilni neželeni učinki: omotica (10 mg - 11 %, 20 mg - 12 %), tahikardija (10 mg - 4 %, 20 mg - 4 %) in posturalna omotica (10 mg - 2 %, 20 mg - 2 %), ortostatska hipotenzija (20 mg - 5 %) in hipotenzija (10 mg - 2 %).

V obdobju pred trženjem zdravila so v kliničnih preskušanjih fiksnih odmerkov ziprasidona v intramuskularnih injekcijah zvišan krvni tlak ter hipertenzijo zabeležili pri 2,2 % bolnikov, ki so dobivali 10 mg, in zvišan krvni tlak pri 2,8 % bolnikov, ki so dobivali 20 mg.

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.

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 odmerki 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 serotoninske receptorje tipa 2_A (5HT_{2A}). S pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) ugotovljena blokada je bila 12 ur po enkratnem odmerku 40 mg na serotoninskih receptorjih tipa 2_A več kot 80 % in na D₂ več kot 50 %. Ziprasidon medsebojno deluje tudi s serotoninskimi 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

V kliničnih preskušanjih sta bili dokazani varnost in prenašanje intramuskularnih injekcij ter nadaljnega peroralnega zdravljenja.

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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost intramuskularno uporabljenega ziprasidona je 100 %. Največja koncentracija v serumu se praviloma pojavi približno 30 do 60 minut po intramuskularni aplikaciji enkratnega odmerka. Izpostavljenost se povečuje v odvisnosti od odmerka in po 3 dneh intramuskularne uporabe je opaznega le malo kopičenja.

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 tretji dan odmerjanja je od 8 do 10 ur. Povprečni končni razpolovni čas ziprasidona po intravenski uporabi je 6 ur. Povprečni očistek intravensko uporabljenega ziprasidona je 5 ml/min/kg. Približno 20 % odmerka se izloči v urin in približno 66 % v blato.

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, domnevno 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 peroralno zdravljenih bolnikov ni odkrilo pomembnih farmakokinetičnih razlik med kadilci in nekadilci.

Po peroralni uporabi niso ugotovili nobenih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki glede na starost ali spol.

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 očišču 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 peroralno uporabljenega ziprasidona 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.

Med parenteralnimi raziskavami ziprasidona ni bilo neželenih učinkov, ki bi bili pomembni za klinično uporabo zdravila.

V teratološki raziskavi pomožne snovi SBECD pri zajcih so ugotovili skeletne variacije, a nobenih malformacij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sulfobutyleter betaciklodekstrin natrij

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli, razen z vodo za injekcije, kot je omenjeno v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene zdravila med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi do 25 °C in 7 dni pri 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča pa je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas do uporabe običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če ni bilo zdravilo pripravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz kremenovega stekla tipa I, ki vsebuje prašek (ziprasidonijev mesilat). Viala je zaprta z liofilnim zamaškom iz butilne gume in pretržno aluminijsko zaporo.

Velikost pakiranja: škatla z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsebino viala (prašek) je treba rekonstituirati z dodatkom 1,2 ml vode za injekcije (vehikel), kar zagotavlja koncentracijo 20 mg ziprasidona na mililiter, in pretresati, dokler se povsem ne raztopi. Uporabiti se sme samo bistro raztopino brez vidnih delcev. Iz posamezne viala se sme vzeti le en odmerek (0,5 ml, kar ustreza 10 mg ziprasidona, ali 1 ml, kar ustreza 20 mg ziprasidona), ostanek pa je treba zavreči.

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/03/01699/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.04.2003

Datum zadnjega podaljšanja: 17.03.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.09.2022