

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ZELDOX 10 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter suspenzije vsebuje 10 mg ziprasidona v obliki 11,33 mg ziprasidonijevega klorida monohidrata.

Pomožne snovi:

En ml vsebuje 1,36 mg metilparahidroksibenzoata.

En ml vsebuje 0,17 mg propilparahidroksibenzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna suspenzija

Bela do rahlo rumena, motna vodna suspenzija z okusom češnje.

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

Odrasli

Priporočeni odmerek za akutno zdravljenje shizofrenije in bipolarnе 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 maksimalnega odmerka, ker varnosti pri odmerku nad 160 mg/dan niso potrdili, in ker ziprasidon lahko v odvisnosti od odmerka podaljša interval QT (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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

Odmerek je treba čim natančneje odmeriti z uporabo priložene peroralne brizge. Peroralno suspenzijo ziprasidona je treba aplicirati neposredno v usta. Suspenzijo je sicer treba vzeti s hrano, vendar pa se je pred uporabo ne sme redčiti ali mešati s hrano ali pijačo.

Starejši

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

Uporaba pri okvari ledvic

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

Uporaba pri okvari jeter

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

Otroci in mladostniki

Bipolarna manija:

Priporočeni odmerek za akutno zdravljenje bipolarne manije pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) je enkratni 20-mg odmerek 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 kliničnih preskušanjih je bilo dovoljeno nesimetrično 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 ugotovljeni (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- znana preobčutljivost za ziprasidon ali katerokoli pomožno snov
- znano podaljšanje intervala QT
- sindrom prirojenega podaljšanja QT
- nedaven akutni miokardni infarkt
- dekompenzirano srčno popuščanje
- aritmije, zdravljene z antiaritmiki skupine IA oz. III
- sočasno zdravljenje z zdravili, ki podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki skupin IA in III, arzenovim trioksidom, halofantrinom, levometadilacetatom, mezoridazinom, tioridazinom, pimozidom, sparfloksacinom, gatifloksacinom, moksifloksacinom, dolasetronijevim mesilatom, meflokinom, sertindolom ali cisapridom

(Glejte tudi 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 vzeti anamnezo, vključno z družinsko anamnezo, in opraviti telesni pregled (glejte poglavje 4.3).

Interval QT

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

Ziprasidona se ne sme 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 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 msek, je zdravljenje priporočljivo končati (glejte poglavje 4.3).

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

Otroci in mladostniki

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

Nevroleptični maligni sindrom

Nevroleptični maligni sindrom (NMS) je redek zaplet, vendar s potencialnim smrtnim izidom, ki je opisan v povezavi z antipsihotičnimi zdravili, vključno z ziprasidonom. Obvladovanje NMS mora vključevati takojšnjo prekinitev zdravljenja z vsemi antipsihotičnimi zdravili.

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 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.

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 možganskožilne dogodke pri bolnikih z demenco

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

Zdravilo Zeldox peroralna suspenzija vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Zdravilo Zeldox peroralna suspenzija vsebuje 4,65 mg natrija na mililiter, kar morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Običajni odmerek znaša od 4 ml do 8 ml dvakrat na dan, kar pomeni, da dnevni vnos natrija znaša od 37,2 mg do 74,4 mg.

Povečana umrljivost starejših bolnikov, ki imajo z demenco povezano psihozo

Izkazalo se je, da pri starejših bolnikih, ki imajo z demenco povezano psihozo in so jih zdravili z antipsihotiki, obstaja povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Podatki v zvezi z

zdravljenjem z ziprasidonom pri starejših bolnikih, ki imajo demenco, so pomanjkljivi in ni mogoče zaključiti ali obstaja povečano tveganje za smrt pri zdravljenju z ziprasidonom v primerjavi s placebom. Ziprasidon ni indiciran za zdravljenje starejših bolnikov, ki imajo z demenco povezano psihozo.

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

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

Zdravila z delovanjem na osrednje živčevje/alkohol

Upoštevanje primarne učinke ziprasidona je potrebna previdnost, če se uporablja v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali alkoholom.

Učinek ziprasidona na druga zdravila

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

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

Litij: sočasna uporaba ziprasidona ni vplivala na farmakokinetiko litija.

Ker ziprasidon in litij vplivata na srčno prevodnost, kombinacija teh dveh zdravil predstavlja tveganje za farmakokinetične interakcije, vključno z aritmijami.

Podatki o sočasnem zdravljenju s stabilizatorjema razpoloženja karbamazepinom in valproatom so omejeni.

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 ziprasidonovega 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 izpostavljenost ziprasidonu zmanjšalo za približno 35 %.

Ni podatkov o sočasnem zdravljenju z valproatom.

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 serotoninemskem sindromu, ki je bil časovno povezan s sočasno uporabo ziprasidona v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili, kot so npr. selektivni

zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) (glejte poglavje 4.8). Znaki serotoninskega sindroma vključujejo zmedenost, agitacijo, vročino, potenje, ataksijo, hiperrefleksijo, mioklonus in diarejo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so v odmerkih, povezanih s toksičnimi učinki za mater in/ali sedacijo, pokazale neželene učinke na reprodukcijsko dogajanje. Znakov teratogenosti ni bilo (glejte poglavje 5.3).

Uporaba med nosečnostjo

Študij pri nosečnicah ni bilo. Ženskam v rodni dobi, ki dobivajo ziprasidon, je zato treba naročiti, naj uporabljajo primerno kontracepcijo. Ker so izkušnje pri ljudeh omejene, ziprasidona ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če pričakovana korist za mater odtehta potencialno tveganje za plod.

Uporaba med obdobjem dojenja

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ziprasidon lahko povzroči zaspanost in lahko vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Bolnike, ki bi utegnili voziti ali upravljati s stroji, je treba ustrezno opozoriti.

4.8 Neželeni učinki

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

Spodnja tabela navaja neželene učinke na podlagi kombiniranih kratkoročnih (4- do 6-tedenskih) študij s fiksnim odmerkom pri shizofreniji ter kratkoročnih (3-tedenskih) študij s spremenljivim odmerkom pri bipolarni maniji. Gre za neželene učinke, ki so morda ali verjetno povezani s terapijo z ziprasidonom in se pojavljajo z večjo incidenco kot pri placebo.

Vsi neželeni učinki so naštetí glede na organski sistem in pogostnost (zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100) in redki (< 1/1.000)).

Nekateri spodaj opisani neželeni učinki so lahko povezani z osnovno boleznijo ali s sočasno uporabljanimi zdravili.

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Redke	rinitis
Presnovne in prehranske motnje	
Občasne	zvečan apetit
Redke	hipokalcemija
Psihiatrične motnje	
Pogoste	nemir
Občasne	agitiranost, anksioznost, tiščanje v grlu, nočne more
Redke	napad panike, depresivni simptom, splošna upočasnjenost vseh duševnih dogajanj, čustvena plitvost, anorgazmija
Bolezni živčevja	
Pogoste	distonija, akatizija, ekstrapiramidne motnje, parkinsonizem (vključno z rigidnostjo zobatega kolesa, bradikinezijo, hipokinezijo), tremor, omotica,

Organski sistem	Neželeni učinki
Občasne	sedacija, zaspanost, glavobol
Redke	generalizirani tonično-klonični napadi krčev, tardivna diskinezija, diskinezija, slinjenje, ataksija, dizartrija, okulogirna kriza, motnje pozornosti, hipersomnija, hipestezija, parestezije, letargija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	tortikolis, pareza, akinezija, hipertonijska sindrom nemirnih nog
Redke	limfopenija
Srčne bolezni	
Občasne	palpitacije, tahikardija
Očesne bolezni	
Pogoste	zamegljen vid
Občasne	fotofobija
Redke	ambliopija, motnje vida, srbenje oči, suhe oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasne	vrtočlavlja, tinitus
Redke	bolečine v ušesu
Žilne bolezni	
Občasne	hipertenzivna kriza, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, hipotenzija
Redke	sistolna hipertenzija, diastolna hipertenzija, labilen krvni tlak
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasne	dispneja, vneto žrelo
Redke	kolcanje
Bolezni prebavil	
Pogoste	navzea, bruhanje, zaprtje, dispepsija, suha usta, hipersekrecija slin
Občasne	driska, disfagija, gastritis, nelagodje v prebavilih, otekel jezik, zadebeljenost jezika, flatulenca
Redke	gastroezofagealni refluks, mehko blato
Bolezni kože in podkožja	
Občasne	urtikarija, izpuščaji, makulo-papulozni izpuščaji, akne
Redke	psoriza, alergijski dermatitis, alopecija, otekanje obraza, eritem, papularen izpuščaji, draženje kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogoste	osteomuskularna rigidnost
Občasne	osteomuskularno nelagodje, krči v mišicah, bolečine v udih, togost sklepov
Redke	trizmus
Bolezni sečil	
Redke	inkontinenca urina, disurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Redke	erektilna disfunkcija, zvečana erekcija, galaktoreja, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogoste	astenija, utrujenost
Občasne	nelagodje v prsih, nenormalna hoja, bolečine, žeja
Redke	pireksija, občutek vročine
Preiskave	
Občasne	zvišanje jetrnih encimov
Redke	podaljšanje QTc na elektrokardiogramu, nenormalni testi jetrnih funkcij, zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišanje števila eozinofilcev

V kratkoročnih in dolgoročnih kliničnih preizkušanjih 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 preizkušanjih pri shizofreniji se je podaljšanje od 30 do 60 msec pojavilo na 12,3 % (976/7.941) EKG zapisov bolnikov, zdravljenih z ziprasidonom, in na 7,5 % (73/975) EKG zapisov bolnikov, ki so dobivali placebo. Podaljšanje > 60 msec se je pojavilo na 1,6 % (128/7.941)

EKG zapisov bolnikov na ziprasidonu in na 1,2 % (12/975) EKG zapisov bolnikov na placebo. Incidenca podaljšanja intervala QTc nad 500 msek 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 pri bipolarni maniji so bili podobni.

V kliničnih preizkušanjih 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 prenehanja zdravljenja. Poleg tega so bile možne klinične manifestacije (npr. ginekomastija in povečanje prsi) redke.

Otroci in mladostniki z bipolarno manijo

Peroralni ziprasidon so v kliničnih preizkušanjih (glejte poglavje 5.1) uporabili pri 208 pediatričnih preiskovancih z bipolarno motnjo. Najpogostejši neželeni učinki (opisani s pogostnostjo > 10 %) so bili sedacija, somnolenca, glavobol, utrujenost in navzea. Pogostnost, vrsta in izrazitost neželenih učinkov pri teh preiskovancih so bili na splošno podobni tistim pri odraslih z bipolarno motnjo, zdravljenih z ziprasidonom.

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

Pomarketinško obdobje:

Naslednja tabela neželenih učinkov je osnovana na poročilih iz pomarketinških izkušenj z uporabo ziprasidona.

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija
Psihiatrične motnje	nespečnost; manija/hipomanija
Bolezni živčevja	nevroleptični maligni sindrom; serotoninški sindrom (glejte poglavje 4.5); povešenost obraza
Srčne bolezni	torsade de pointes (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni	sinkopa
Bolezni kože in podkožja	preobčutljivost, angioedem
Bolezni sečil	enureza
Motnje reprodukcije in dojk	priapizem

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 msek (brez srčnih nepravilnosti). Na splošno so najpogostejše 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 z aspiracijo med sproženim bruhanjem. Srčnožilni nadzor se mora 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 (D_2) in bistveno večjo afiniteto za serotonininske receptorje tipa 2_A ($5HT_{2A}$). S pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) ugotovljena blokada je bila 12 ur po enkratnem odmerku 40 mg na serotonininskih receptorjih tipa 2_A več kot 80-odstotna in na D_2 več kot 50-odstotna. Ziprasidon interagira tudi s serotonininskimi receptorji $5HT_{2C}$, $5HT_{1D}$ in $5HT_{1A}$; njegove afinitete za ta mesta so enake ali večje od afinitete za receptorje D_2 . Ziprasidon ima zmerno afiniteto za nevronske prenašalce serotonina in noradrenalina. Ziprasidon kaže zmerno afiniteto za histaminske receptorje $H(1)$ in receptorje alfa(1). Afiniteta ziprasidona za muskarinske receptorje $M(1)$ je zanemarljiva.

Dokazano je, da je ziprasidon antagonist serotonininskih receptorjev tipa 2_A ($5HT_{2A}$) in dopaminskih receptorjev tipa 2 (D_2). 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 preizkušanjih

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 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 opisano kot neželen učinek v kratkoročnih (4- do 6-tedenskih) študijah pri shizofreniji, je bila nizka ter enaka pri bolnikih, ki so dobivali ziprasidon, in tistih, ki so dobivali placebo (pri obojih 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, celotnim 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 varnostne študije v obdobju trženja

V obdobju trženja so izvedli randomizirano študijo na 18.239 bolnikih in z nadaljnjim spremljanjem v obdobju enega leta, da bi ugotovili, ali je učinek ziprasidona na interval QTc pri bolnikih s shizofrenijo 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 (primarna končna točka). Študija prav tako ni pokazala nobene razlike pri sekundarnih končnih točkah glede smrtnosti iz različnih vzrokov, smrtnosti zaradi samomora ali smrtnosti zaradi nenadne smrti. Ne glede na to pa so opazili nepomembno številčno večjo pogostnost kardiovaskularne smrtnosti 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 kontrolirani, 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 zajele približno 850 bolnikov, ki so izpolnjevali merila DSM-IV za bipolarno motnjo razpoloženja I z akutno ali mešano epizodo, s psihotičnimi značilnostmi ali brez njih. Prisotnost psihotičnih značilnosti ob začetku teh študij je bila 49,7 %, 34,7 % oziroma 34,9 %. Učinkovitost so ocenjevali z lestvico MRS (*Mania Rating Scale*). Lestvica CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*) je bila v teh študijah bodisi so-primarna ali ključna sekundarna spremenljivka učinkovitosti. Zdravljenje z ziprasidonom (40-80 mg dvakrat na dan, povprečni dnevni odmerek 120 mg) je v primerjavi s placebom statistično pomembno izboljšalo rezultat po MRS in CGI-S na zadnjem pregledu (3 tedne). 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 dnevnem 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 za zdravljenje bipolarnе motnje I pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) so ocenili v enem štiritedenskem s placebom kontroliranem 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 izhodiščno ≥ 17 . S tem dvojnīm slepim, s placebom kontroliranim 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, potem pa so ga v obdobju od 1 do 2 tednov titrirali do ciljnega območja od 120 do 160 mg/dan pri bolnikih s telesno maso ≥ 45 kg, ali do ciljnega območja od 60 do 80 mg/dan pri bolnikih s telesno maso < 45 kg. Dovoljeno je bilo nesimetrično odmerjanje, tako da so bili jutranji odmerki 20 mg ali 40 mg manjši od večernih odmerkov. Ziprasidon je bil boljši od placeba, kar zadeva spremembo celotnega seštevka Y-MRS od izhodišča do 4. tedna. V tem kliničnem preskušanju je bil povprečni dnevni odmerek 119 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 45 kg in 69 mg pri bolnikih s telesno maso < 45 kg.

Varnost ziprasidona je bila ocenjena pri 208 pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let), ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih z večkratnimi odmerki pri bipolarni maniji; skupaj 82 pediatričnih bolnikov z bipolarno motnjo I je dobivalo peroralni ziprasidon vsaj 180 dni.

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

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

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

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.

V študiji večkratnih odmerkov se peroralna suspenzija ziprasidona v pogojih dinamičnega ravnovesja izkazala za bioekvivalentno kapsulam ziprasidona. Študija uporabe posamičnih odmerkov je dokazala ekvivalentnost glede na AUC. Povprečna $C_{\max}$ peroralne suspenzije je bila za približno 10–15 %

manjša kot pri kapsulah. V študiji večkratnih odmerkov je bil s tem povezani 90 % interval zaupanja tega povprečnega razmerja od 79,6 do 101,0 %.

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

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

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 v urinu (< 1 %) ali blatu (< 4 %) v nespremenjeni obliki. Ziprasidon se v prvi vrsti očisti po predvidoma treh presnovnih poteh; nastanejo štirje glavni krožeči presnovki: benzizotiazolpiperazinov (BITP) sulfoksid, BITP sulfon, ziprasidonov sulfoksid in S-metil-dihidroziprasidon. Nespremenjeni ziprasidon predstavlja okoli 44 % celotne količine z zdravilom povezanih snovi v serumu.

Študija *in vivo* kaže, da je pretvorba v S-metil-dihidroziprasidon glavna presnovna pot ziprasidona. Študije *in vitro* kažejo, da ta presnovek nastane z redukcijo, ki jo katalizira aldehid-oksidadza, in z nadaljnjo S-metilacijo. Vpletena je tudi oksidacijska presnova, predvsem s CYP3A4 in morda s sodelovanjem CYP1A2.

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

Med uporabo ziprasidona pri preiskovancih z različno stopnjo ledvičnega delovanja 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 sedem dni dvakrat na dan je bila izpostavljenost v primerjavi z zdravimi preiskovanci (očistek kreatinina > 70 ml/min / 1,17 ml/sek) pri preiskovancih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 30-60 ml/min / 0,5-1 ml/sek) 146 %, pri tistih z zmerno okvaro (očistek kreatinina 10-29 ml/min / 0,17-0,48 ml/sek) 87 % in pri tistih s hudo okvaro (potreba po dializi) 75 %. Ni znano, ali je koncentracija presnovkov 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, terminalni 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 ljudi. 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 maternalnih plazemskih koncentracijah, ki so

bile po ekstrapolaciji podobne največjim koncentracijam po terapevtskih odmerkih pri človeku, se je povečala perinatalna umrljivost in upočasnili funkcijski razvoj mladičev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

prečiščena voda
ksilitol, E967
natrijev klorid
brezvodni koloidni silicijev dioksid
aroma češnje
ksantanski gumi, E415
metilparahidroksibenzoat, E218
natrijev citrat, E331
brezvodna citronska kislina, E330
polisorbat 80, E433
propilparahidroksibenzoat, E216

6.2 Inkompatibilnosti

Peroralne suspenzije Zeldox se pred uporabo ne sme redčiti ali mešati s hrano ali pijačo.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 2 meseca.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE (240 ml) s polipropilensko, za otroke varno zaporko in prevleko iz polietilena nizke gostote.

Polipropilenska peroralna brizga (8 ml) in polietilenski vtisni nastavek za plastenko. 8-ml peroralna brizga je kalibrirana v stopnjah po 1,0 ml (10 mg).

Plastenka in brizga sta pakirani v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

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

5363-I-423/06

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28.8.2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.12.2009