

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ ZELDOX

20 mg, kapsula, tvrda

40 mg, kapsula, tvrda

60 mg kapsula, tvrda

80 mg kapsula, tvrda

ziprasidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula, tvrda sadrži ziprazidon (u obliku ziprazidon hidroklorid monohidrata) 20 mg, 40 mg, 60 mg ili 80 mg ziprazidona.

Pomoćne supstance s poznatim efektom:

Svaka kapsula od 20 mg sadrži 66.1 mg laktoza monohidrata.

Svaka kapsula od 40 mg sadrži 87.83 mg laktoza monohidrata.

Svaka kapsula od 60 mg sadrži 131.74 mg laktoza monohidrata.

Svaka kapsula od 80 mg sadrži 175.65 mg laktoza monohidrata.

Za detaljni spisak pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

20 mg - No 4, plavo/bijela kapsula s oznakom "VTRS" i ZDX 20

40 mg - No 4, plave kapsule s oznakom "VTRS" i ZDX 40

60 mg - No 3, bijele kapsule s oznakom "VTRS" i " i ZDX 60

80 mg - No 2, plavo/bijele kapsule s oznakom "VTRS" i ZDX 80

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ziprazidon je indiciran za tretman shizofrenije kod odraslih.

Ziprazidon je indiciran za tretman maničnih ili kombinovanih epizoda srednje-ozbiljnih bipolarnih poremećaja kod djece i adolescenata uzrasta od 10-17 godina (prevencija epizoda bipolarnog poremećaja nije ustanovljena, vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način upotrebe

Doziranje:

Odrasli

Preporučena doza u akutnom tretmanu shizofrenije i bipolarne manije je 40 mg, dva puta dnevno uz obrok. Dnevna doza se može naknadno prilagoditi ovisno o individualnom kliničkom stanju i to najviše do 80 mg dva puta na dan. Ukoliko je indicirano, najviša preporučena doza može se postići već trećeg dana liječenja.

Od velikog je značaja ne prekoračiti maksimalnu dozu s obzirom da sigurnost pri uzimanju više od 160 mg/dnevno nije utvrđena, a ovisno od uzete doze ziprazidon se povezuje s produženjem QT intervala (vidjeti pod 4.3 i 4.4).

U redovnom tretmanu shizofrenije, ziprazidon se daje u najmanjoj efikasnoj dozi; u većini slučajeva dovoljna je doza od 20 mg dva puta dnevno.

Stariji

Niža početna doza obično nije indicirana, ali bi je trebalo uzeti u obzir kod osoba starih 65 i više godina kada to zahtijevaju klinički faktori.

Primjena kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti pod 5.2).

Primjena kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre treba razmotriti primjenu manjih doza (vidjeti dijelove pod 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bipolarna manija

Preporučena pojedinačna doza za pedijatrijske pacijente (uzrast od 10 do 17 godina) kod akutnog tretmana bipolarnu manije je 20 mg dnevno prvog dana, uz obrok. Ziprazidon se zatim daje uz jelo u dvije dnevne doze, a tokom perioda od 1-2 sedmice trebalo bi postepeno određivati jačinu doze dok se ne dostigne ciljna doza od 120-160 mg/dnevno za pacijenta težine ≥ 45 kg, ili ciljne doze u rasponu od 60-80 mg/dnevno za pacijente težine ispod 45 kg. Kasnije doziranje trebalo bi prilagoditi na bazi individualnog kliničkog statusa u rasponu od 80-160 mg/dan za ≥ 45 kg, odnosno 40-80 mg dnevno za pacijente s težinom <45 kg. Asimetrično doziranje, s jutarnjim dozama od 20 mg ili 40 mg manje u odnosu na večernje doze, bilo je dozvoljeno u kliničkom ispitivanju (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2).

Veoma je važno ne povećavati maksimalnu dozu određenu na osnovu težine pacijenta s obzirom da profil sigurnosti za primjenu doza koje prevazilaze maksimalnu dozu (160 mg/dnevno za djecu preko 45 kg i 80 mg/dnevno za djecu <45 kg još nije potvrđen, a ziprazidon se povezuje s dozom-uslovljenim produžavanjem QT intervala (vidjeti pod 4.3 i 4.4).

Shizofrenija

Sigurnost i efikasnost upotrebe ziprazidona kod pedijatrijskih pacijenata sa shizofrenijom nije ustanovljena (vidjeti pod 4.4 i 5.1).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Kapsule treba uzeti s hranom i progutati cijele pez prethodnog žvakanja, drobljenja ili otvaranja jer to može uticati na apsorpciju lijeka.

4.3 Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na aktivnu supstancu ziprazidon ili na bilo koji od pomoćnih sastojaka lijeka navedenih u dijelu 6.1.

Poznato produžavanje QT-intervalu.

Prirođeni sindrom dugog QT-intervalu.

Nedavni infarkt miokarda.

Nekompenzovano srčano zatajenje.

Aritmije liječene antiaritmikima klase IA i III.

Istovremeno liječenje medicinskim proizvodima koji produžuju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA i III, arsen trioksid, halofantrin, levometadil acetat, mesoridazin, tioridazin, pimoqid, sparfloksacin, gatifloksacin, miksifloksacin, dolasetron mezilat, meflokin, sertindol ili cisaprid. (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Potrebno je uzeti anamnezu, uključujući i procjenu porodične anamneze i obaviti pregled da bi se identificirali pacijenti za koje se ne preporučuje liječenje ziprazidonom (vidjeti pod 4.3).

QT interval

Ovisno o dozi, ziprazidon uzrokuje blago do srednje produženje QT-intervalu (vidjeti 4.8 i 5.1).

Ziprazidon se ne primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima za koje se zna da produžuju QT-interval (vidjeti pod 4.3 i 4.5). Savjetuje se oprez kod pacijenata s izraženom bradikarijom. Poremećaji elektrolita kao što su hipokalemija i hipomagnezijemija povećavaju rizik od zloćudnih aritmija koje bi trebalo ispraviti prije početka terapije ziprazidonom. Ukoliko se ziprazidon treba dati pacijentima sa stabilnom srčanom bolešću, prije liječenja treba uraditi EKG pregled.

Ukoliko se jave simptomi kao što su palpitacije, vrtoglavica, sinkopa ili konvulzije treba smatrati da postoji mogućnost zloćudne srčane aritmije i treba sprovesti kardio evaluaciju uključujući i EKG pregled. Ukoliko je QTc interval > 500 msec, preporučuje se prekid tretmana (vidjeti pod 4.3).

Nakon puštanja lijeka u promet, primijećeni su rijetki slučajevi ventrikularne tahikardije (*Torsade de pointes*) kod pacijenata s višestrukim zbunjujućim faktorima rizika uslijed uzimanja ziprazidona.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost ziprazidona u liječenju shizofrenije kod djece i adolescenata nije utvrđena (vidjeti pod 5.1).

Neuroleptični maligni sindrom (NMS)

NMS je rijedak, ali potencijalno smrtonosan kompleks koji se zapaža u vezi s antipsihoticima, uključujući ziprazidon. Liječenje NMS-a treba obuhvatiti i hitan prekid davanja svih drugih antipsihotika.

Ozbiljne kožne reakcije

Lijekom uzrokovane reakcije s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) bile su prijavljene kod pacijenata koji su uzimali ziprazidon. Sistemski simptomi (DRESS) sastoje se od tri ili više simptoma: kožne reakcije (kao što je osip ili ekfolijativni dermatitis), eozinofilija, vrućica, limfadenopatija, te jedan ili više simptoma kao što su hepatitis, nefritis, pneumonitis, miokarditis i perikarditis.

Druge ozbiljne kožne reakcije kao što je Stevens-Johnson sindrom bile su prijavljene s primjenom ziprazidona.

Ozbiljne kožne reakcije mogu ponekad imati potencijalni smrtni ishod. Potrebno je prekinuti liječenje ziprazidonom ukoliko se pojave ozbiljne kožne reakcije.

Tardivna (kasna) diskinezija

Postoji mogućnost da nakon dugotrajnog liječenja ziprazidon prouzrokuje tardivnu (kasnu) diskineziju i druge tardivne ekstrapiramidne sindrome. Poznato je da ova kategorija simptoma najčešće pogađa pacijente s bipolarnim poremećajem. Ova pojava je češća što je tretman duži a pacijent stariji. Ukoliko se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmisliti o smanjenju doze ili prekidu davanja ziprazidona.

Padovi

Ziprazidon može izazvati pospanost, vrtoglavicu, ortostatsku hipotenziju, probleme s hodom, što može dovesti do pada. Budite oprezni kod liječenja pacijenata s višim rizikom i razmotrite nižu početnu dozu (npr. za starije ili slabe pacijente) (vidjeti pod 4.2).

Konvulzije

Preporučuje se oprez kod liječenja pacijenata s historijom konvulzija.

Oštećenja jetre

Nedostaju podaci o iskustvu s pacijentima s ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre. Stoga ziprazidon treba s oprezom davati ovoj grupi pacijenata (vidjeti pod 4.2 i 5.2).

Lijekovi koji sadrže laktozu

S obzirom da kapsula sadrži laktozu kao pomoćnu supstancu (vidjeti pod 6.1), pacijenti s rijetkim naslijeđnim problemima netolerancije ka galaktozi, Lapp-laktoznom deficijencijom ili glukozno-galaktoznom malpsorpcijom ne treba da koriste ovaj lijek.

Povećani rizik od cerebralno vaskularnih problema kod dementne populacije

U randomiziranim placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod nekih atipičnih antipsihotika uočen je gotovo tri puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih reakcija. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećani rizik se ne može isključiti za druge antipsihotike ili druge populacije pacijenata. Zeldox treba oprezno primjenjivati kod pacijenta kod kojih postoji faktor rizika od udara.

Povećana smrtnost kod starijih dementnih osoba

Podaci iz dva velika istraživanja pokazala su da su stariji dementni pacijenti koji se liječe antipsihoticima izloženi nešto većem riziku od smrti i/ili mogućih cerebrovaskularnih nuspojava u poređenju s onima koji nisu liječeni. Ne postoji dovoljno podataka da bi se dala čvrsta procjena preciznijih razmjera rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat.

Zeldox nije odobren (licenciran) za liječenje poremećaja u ponašanju povezanih s demencijom.

Venska tromboembolija

Kod uzimanja antipsihotika registrovani su slučajevi venske tromboembolije (VTE). S obzirom da su pacijenti koji se liječe antipsihoticima česti nosioci rizika za VTE, svi mogući faktori rizika za VTE treba da se utvrde prije i tokom tretmana sa ziprazidonom i da se preduzmu sve preventivne mjere.

Prijapizam

Prijavljeni su slučajevi prijavizma prilikom upotrebe antipsihotika, uključujući ziprazidon. Ta nuspojava, kao i kod psihotropnih lijekova, nije se pokazala kao ovisna o dozi i nije bila u korelaciji s terapijom.

Hiperprolaktinemija

Kao i kod drugih lijekova koja antagoniziraju receptore D2 dopamina, ziprazidon može povećati nivo prolaktina. Poremećaji kao što je galaktoreja, amenoreja, ginekomastija i impotencija su prijavljeni kod spojeva koji povećavaju nivo prolaktina. Dugotrajna hiperprolaktinemija povezana s hipogonadizmom može dovesti do smanjenja gustoće kostiju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedene farmakokinetičke i farmakodinamičke studije o interakciji ziprazidona i drugih lijekova koji produžuju QT interval. Dodatni efekat ziprazidona i ovih lijekova se ne može isključiti. Stoga se ziprazidon ne bi trebao davati zajedno s lijekovima koji produžavaju QT interval, kao što su lijekovi klase IA i III antiaritmici, arsenik trioksid, halofantrin, levometadilni acetat, mesoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, dolasetron mezilat, meflokin, sertindol ili cisaprid. (vidjeti pod 4.3)

Nisu provedena nikakva ispitivanja o interakciji ziprazidona s drugim lijekovima koji se primjenjuju u liječenju djece.

Lijekovi s efektom na CNS/alkohol

S obzirom na primarne efekte ziprazidona, treba primjenjivati mjere opreza kada se uzima u kombinaciji s drugim lijekovima i alkoholom koji imaju centralno djelovanje.

Efekat ziprazidona na druge lijekove

U *in vivo* ispitivanju s dekstrometorfanom nisu uočene nikakve značajnije inhibicije CYP2D6 uz plazmatske koncentracije 50% niže od onih koje nastaju nakon uzimanja 40 mg ziprazidona dva puta dnevno. *In vitro* podaci pokazali su da ziprazidon može biti blagi inhibitor CYP2D6 i CYP3A4. Međutim, malo je vjerovatno da će ziprazidon imati efekta na farmakokinetiku lijekova metaboliziranih ovim izoformama citohroma P450 da bi se pominjale u klinički relevantnoj mjeri.

Oralna kontracepcija i upotreba ziprazidona nisu rezultirali nikakvim bitnijim promjenama farmakokinetike estrogena (ethinil estradiol, supstrat CYP3A4) ili komponenti progesterona.

Litij - Istovremena primjena litija sa ziprazidonom nema nikakvog efekta na farmakokinetiku litija. S obzirom da se ziprazidon i litij povezuju s promjenama srčanog provodnog sistema, kombinacija može predstavljati rizik za farmakodinamičke interakcije uključujući aritmije, međutim, u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, kombinacija ziprazidon i litija nije pokazala da postoji povećani klinički rizik, u poređenju sa samostalnom primjenom litija.

Postoje ograničeni podaci o komedikaciji s karbamapezinom kao stabilizatorom raspoloženja.

Farmakokinetička interakcija ziprasidona s valproatom je malo vjerovatna zbog nedostatka zajedničkih metaboličkih puteva za ta dva lijeka. U ispitivanju na pacijentima, istovremena primjena ziprasidona i valproata pokazala je da su srednje koncentracije valproata bile unutar terapijskog opsega u poređenju s valproatom primijenjenim kao placebo.

Efekat drugih lijekova na ziprazidon

Ketokonazol, inhibitor CYP3A4 (400 mg/dnevno), koji također inhibira p-gp, povećao je serumske koncentracije ziprazidona do <40%. Kod očekivanog Tmax ziprazidona serumske koncentracije s-metil-dihidroksi ziprazidona i ziprazidon sulfoksida povećane su za 55% (kod prvog) i 8% (kod drugog). Nije primijećeno nikakvo dodatno produžavanje QTc intervala. Nije vjerovatno da su promjene u farmakokinetici uslijed istovremene primjene snažnih inhibitora CYP3A4 klinički značajne, te stoga nije potrebno vršiti prilagođavanje doze.

In vitro podaci i podaci na životinjama ukazuju da je ziprazidon mogući supstrat P-glikoproteina (p-gp). Za ljude je *in vivo* relevantnost nepoznata. Pošto je ziprazidon CYP3A4 supstrat i s obzirom da je indukcija CYP3A4 i P-gp u vezi, istovremena primjena induktora CYP3A4 i p-gp kao što su karbamazepin, rifampicin i gospina trava mogu dovesti do smanjenja koncentracije ziprasidona.

Liječenje karbamazepinom, 200 mg dva puta dnevno tokom 21 dan, rezultiralo je smanjenjem dostupnog ziprazidona otprilike 35%.

Antacid - višestruke doze cimetidina, kao i antacida koji sadrži aluminij i magnezij, nemaju nikakav značajan klinički efekat na farmakokinetiku ziprazidona u stanju sitosti.

Serotonergični lijekovi

U izuzetnim slučajevima registrovana je povremena veza između serotonin sindroma i liječenja ziprazidonom u kombinaciji s drugim serotonergičnim lijekovima, kao što su SSRI (vidjeti pod 4.8). Karakteristike serotonin sindroma mogu obuhvatati zbunjenost, nemir, znojenje, ataksiju, hiperrefleksiju, mioklonus i proljev.

Vezivanje proteina

Ziprazidon se obilno veže za proteine u plazmi. *In vitro* vezivanje ziprazidona za proteine u plazmi nije promijenjeno pod uticajem varfarina ili propranolola, dva jaka antikoagulansa, niti je ziprazidon promijenio vezivanje ovih lijekova u ljudskoj plazmi. To znači, da je mala vjerovatnoća interakcija sa ziprasidonom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Studije o reproduktivnoj toksičnosti pokazale su neželjene efekte na reproduktivne procese, pri dozama koje se povezuju s toksičnosti i/ili sedacijom majke. Nije bilo dokaza o teratogenosti (vidjeti pod 5.3).

Primjena u trudnoći

Nisu provedena nikakva ispitivanja na trudnicama. S obzirom da je ljudsko iskustvo ograničeno, upotreba ziprazidona se ne preporučuje tokom trudnoće, izuzev kada je očekivana korist za majku jača od potencijalnog rizika za plod.

Označavanje klase antipsihotika

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući ziprazidon) za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće su izložena riziku od nuspojava uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome povlačenja koji mogu varirati po težini i trajanju nakon primjene. Prijavljeni su slučajevi uznemirenosti, hipertonijske, hipotonijske, tremora, pospanosti, poremećaja disanja ili poremećaja prehrane. Zbog toga je potrebno posebno pažljivo pratiti zdravstveno stanje novorođenčadi. Zeldox se ne treba koristiti tokom trudnoće osim ako to nije neophodno. Ukoliko je potreban prekid terapije za vrijeme trudnoće, on se ne smije izvesti naglo.

Primjena za vrijeme dojenja

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih ispitivanja sa ženama koje doje. Prijavljen je jedan slučaj da je ziprazidon otkriven u mlijeku majke. Pacijentkinje treba posavjetovati da ne doje ukoliko primaju ziprazidon. Međutim, ukoliko je terapija ziprazidonom neophodna, mora se prekinuti s dojenjem.

Plodnost

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih ispitivanja sa ženama i muškarcima koji primaju ziprazidon.

Kontracepcija – Ženama reproduktivne dobi koje primaju ziprazidon treba savjetovati da koriste odgovarajuću metodu kontracepcije.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ *Lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti pacijenta (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).*

Ziprasidon može prouzrokovati pospanost i može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pacijente koji će vjerovatno upravljati vozilom ili raditi s mašinama treba adekvatno upozoriti na ovaj efekat ziprazidona.

4.8 Neželjena djelovanja

U okviru kliničkih ispitivanja, oko 6.500 odraslih pacijenata primilo je oralno ziprazidon u kapsulama (vidjeti pod 5.1). Najčešća neželjena djelovanja u kliničkim ispitivanjima shizofrenije bili su nesanica, pospanost, glavobolja i agitacija. U slučaju kliničkih ispitivanja bipolarnе manije, najčešća neželjena djelovanja lijeka bila su sedacija, glavobolja i pospanost.

U donjoj tabeli navedene su neželjene reakcije zasnovane na kontrolisanim studijama shizofrenije i bipolarnе manije.

Sva neželjena djelovanja navedena su u grupama prema klasi i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); vrlo rijetko, ($< 1/10.000$), *nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).*

Navedene neželjene reakcije mogu se povezati sa osnovnom bolešću i/ili pratećim lijekovima.

Organski sistem i učestalost	Veoma često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivost	Anafilaktičke reakcije	
Infekcije i infestacije		Rinitis			
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Limfopenija, povišen broj eozinofila	
Endokrini poremećaji			Hiperprolaktinemija		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Pojačan apetit	Hipokaliemija	
Psijijatrijski poremećaji	Nesanica	Manija, agitacija, anksioznost, nemogućnost odmora	Napad panike, noćne more, nervoza, simptomi depresije, smanjen libido	Hipomanija, bradifrenija, anorgazmija, efekt lica bez emocija	
Poremećaji	Pospanost,	Distonija,	Sinkope,	Neuroleptični	

Organski sistem i učestalost	Veoma često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često ≥ 1/1,000 do < 1/100	Rijetko ≥ 1/10,000 do < 1/1,000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
nervnog sistema	glavobolja	ekstrapiramidalni poremećaji, parkinsonizam, tardivna diskinezija, hipertoničnost, akatizija, tremor, vrtoglavica, sedacija	konvulzije grand mal, ataksija, akinezija, sindrom nemirnih nogu, tortikolija, slinjenje, parestezija, hipoastezija, disartrija, poremećaji pažnje, hipersomnija, letargija	maligni sindrom, serotonin sindrom, mlitavost lica, pareza	
Poremećaj vida		Zamagljen vid, smetnje vida	Okulogirična kriza, fotofobija, suhe oči	Ambliopija, pruritis oka	
Poremećaj uha i ušnog aparata			Vertigo, tinitus, bol u ušima		
Kardiološki poremećaji		Tahikardija	Palpitacija	Torsade de pointes	
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija	Hipertenzivna kriza, ortostatička hipotenzija, hipotenzija	Sistolička hipertenzija, diastolička hipertenzija, labilan krvni pritisak	Venska embolija
Poremećaji respiratornog, torakalnog i medijastalnog sistema			Stisnuto grlo, dispneja, bol ždrijela	Laringospazam, štucavica	
Gastrointestinalni poremećaji		Povraćanje, proljev, vrtoglavica, zatvor, pretjerano izlučivanje pljuvačke, suha usta, dispepsija	Disfagija, gastritis, gastroezofagni refluks, abdominalne tegobe, natečen jezik, flatulencija	Meka stolica	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Urtikarija, osip, makulopapularni osip, akne, alopecija	Reakcije s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), psorijaza, angioedem, alergijski	

Organski sistem i učestalost	Veoma često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često ≥ 1/1,000 do < 1/100	Rijetko ≥ 1/10,000 do < 1/1,000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				dermatitis, otok lica, eritema, papularni osip, iritacija kože	
Poremećaji mišićnog, koštanog i vezivnog sistema		Zgrčeni mišići	Tortikolitis, spazam mišića, bol u ekstremitetima, mišićno-koštane tegobe, ukočenost zglobova	trizmus	
Poremećaj bubrežnih i mokraćnih puteva			Urinarna inkontinencija, disurija	zadržavanje urina, eneureza	
Trudnoća, puerperij i postporođajna stanja				sindrom povlačenja kod novorođenčeta	
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki		Seksualna disfunkcija kod muškaraca	Galaktoreja, ginekomastija, amenoreja	Prijapizam, pojačana erekcija, erektilna disfunkcija	
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene		Pireksia, bol, astenija, umor	Nelagoda u prsima, žeđ	Osjećaj vrućine	
Istraživanja		Smanjenje tjelesne težine, porast tjelesne težine	Elektrokardiogram QT korigovan interval produžen, abnormalni nalazi funkcije jetre	Povećan nivo dehidrogenaze u krvi	

Kod kratkoročnih i dugoročnih kliničkih ispitivanja ziprazidona na shizofreniju i bipolarnu maniju incidenca tonično-kloničnih napada i hipotenzije nije bila tako česta, manje od 1% kod pacijenata liječenih ziprazidonom.

Ziprasidon uzrokuje blago do srednje produženje QT intervala (vidjeti pod 5.1). U kliničkim ispitivanjima shizofrenije, zabilježeno je povećanje od 30 do 60 msec u 12.3% (976/7941) EKG nalaza kod onih tretiranih ziprazidonom, i 7.5% (73/975) EKG nalaza kod pacijenata iz placebo grupe. Produženje od >60 msec zabilježeno je kod 1.6% (128/7941) pacijenata tretiranih ziprazidonom, a 1.2% (12/975) kod pacijenata placebo grupe. Incidenca produženja QT intervala iznad 500 msec zabilježena je kod 3 od 3266 (0.1%) kod pacijenata liječenih ziprazidonom, i 1 od ukupno 538 (0.2%) kod pacijenata iz placebo grupe. Komparativni rezultati dobiveni su iz kliničkih studija bipolarnе manije.

Kod dugotrajnih redovnih liječenja shizofrenije, nivoi prolaktina kod pacijenata liječenih ziprazidonom, u nekim slučajevima su bili povišeni, ali kod većine pacijenata su se vratili na normalne vrijednosti bez prekidanja liječenja. Pored toga, bile su rijetke potencijalne kliničke manifestacije (npr. ginakomastija i povećanje grudi).

Pedijatrijska i adolescentska populacija s bipolarnom manijom i adolescenti sa shizofrenijom

U ispitivanju bipolarnog poremećaja kontrolisanog placebom (starost od 10 do 17 godina) najčešća neželjena pojava (učestalosti >10%) bila je sedacija, pospanost, glavobolja, slabost i mučnina i vrtoglavica. U placebom kontrolisanom ispitivanju shizofrenije (starost od 13 do 17 godina), najčešće nuspojave (učestalosti >10%) bile su pospanost i ekstrapiramidalni poremećaj. Učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija kod ovih subjekata bila je u principu slična onima kod odraslih s bipolarnim poremećajem ili shizofrenijom, a koji su liječeni ziprazidonom.

Ziprazidon se povezuje sa sličnim, dozom uslovljenim, blagim ili srednjim produženjem QT intervala kod kliničkih ispitivanja bipolarne manije i shizofrenije na pedijatrijskim subjektima s onim zabilježenim kod populacije odraslih. Tonično-klonični napadi i hipotenzija nisu zabilježeni u placebo kontrolisanim kliničkim pedijatrijsko-bipolarnim ispitivanjima.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH-u putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Iskustva o predoziranju ziprazidonom su ograničena. Najveći potvrđeni unos ziprazidona je 12,800 mg. U ovom slučaju registrovani su ekstrapiramidalni simptomi i /QTc interval od 446 msec (bez srčane sekvele). Općenito, najčešći simptomi predoziranja su ekstrapiramidalni simptomi, pospanost, tremor i anksioznost.

Osjećaj tuposti, napada ili distoničke reakcije glave i vrata nakon predoziranja mogu stvoriti rizik od aspiracije s podražajem na povraćanje. Treba odmah započeti nadgledanje kardiovaskularnog stanja, uz kontinuirano EKG praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. Ne postoji nikakav specifičan antidot za ziprazidon.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antipsihotik, derivati indola, ATC kod N05AE04.

Ziprazidon ima visok afinitet za receptore dopamina tipa 2 (D2) i znatno veći afinitet prema receptorima serotonina tipa 2A (5HT2A). Blokada receptora, 12 h nakon uzimanja pojedinačne doze od 40 mg, bila je veća nego 80% za serotonin tipa 2A i viša od 50% za D2 primjenom tomografije emisije pozitrona (PET). Ziprazidon je u interakciji i s receptorima serotonin 5HT2C, 5HT1D i 5HT1A pri čemu je njegov afinitet za ovu lokaciju jednak ili veći od afiniteta pokazanog za receptore D2.

Ziprazidon pokazuje srednji afinitet prema transporterima neuronalnog serotonina i norepinefrina. Ziprazidon pokazuje umjereni afinitet prema receptorima histamina H(1)- i alfa (1)-receptorima. Ziprazidon pokazuje zanemariv afinitet prema muskarinskim M(1)- receptorima.

Ziprazidon se antagonistički pokazao prema receptorima serotonina tip 2A (5HT2A) i dopamina tip 2 (D2). Predlaže se da se terapijska aktivnost djelimično sprovede kroz kombinaciju antagonističkih aktivnosti. Ziprazidon je također snažan antagonist za receptore 5HT2C i 5HT1D, i snažan agonist za receptor 5HT1A i sprječava neuronalno ponovno uzimanje norepinefrina i serotonina.

Dodatne informacije o kliničkim ispitivanjima

Shizofrenija

U istraživanju koje je trajalo 52 sedmice, ziprazidon je bio efikasan u održavanju kliničkog poboljšanja tokom trajanja terapije kod pacijenata koji su pokazali inicijalnu reakciju na tretman: nije bilo jasnog dokaza za doza-reakcija odnos u ziprazidon grupama. U ovom istraživanju koje je obuhvatalo i pacijente s pozitivnim i negativnim simptomima, efikasnost ziprazidona se pokazala i na pozitivnim i na negativnim simptomima.

Incidenca povećanja tjelesne težine, koja je registrovana kao neželjeni efekat u kratkom periodu (4-6 sedmica) kod ispitivanja shizofrenije bila je niska i identična i kod pacijenata koji su primali ziprazidon, kao i onih iz placebo grupe (i kod jednih i kod drugih 0.4%).

U jednogodišnjem placebo kontrolisanom ispitivanju, srednja vrijednost gubitka težine od 1-3 kg primjećena je kod pacijenata tretiranih ziprazidonom, u odnosu na srednju vrijednost od 3 kg gubitka tjelesne težine zabilježene kod pacijenata iz placebo grupe.

U dvostruko-slijepom, komparativnom istraživanju na shizofreniju, mjereni su metabolički parametri uključujući težinu i nivoe jutarnjeg inzulina, ukupni kolesterol i trigliceridi, i indeks inzulinske otpornosti (IR). Kod pacijenata koji su primali ziprazidon nisu zabilježene značajnije promjene ijednog od metaboličkih parametara.

Rezultati sveobuhvatnog ispitivanja sigurnosti:

Po odobrenju lijeka, sprovedena je studija na slučajnom uzorku od 18,239 shizofreničnih pacijenata uz opservaciono praćenje tokom jedne godine kako bi se ustavilo da li uticaj ziprazidona na QTc interval ima veze s povišenim rizikom nesuicidne smrtnosti. Ova studija, koja je sprovedena u prirodnom okruženju kliničke prakse, nije pokazala nikakve razlike u stopi ukupne nesuicidalne smrtnosti između liječenja ziprazidonom ili olanzapinom (primarna krajnja tačka).

Istraživanje također nije pokazalo postojanje razlike kod sekundarnih krajnjih tačaka opće smrtnosti, smrtnosti kao posljedice suicida, smrtnosti kao posljedice iznenadne smrti, međutim neznačajno brojčano viša incidenca kardiovaskularne smrtnosti je bila zabilježena u ziprazidon grupi. Statistički bitno veće incidence općih hospitalizacija, uglavnom uslijed različitog broja psihijatrijskih hospitalizacija, također je registrovana u ziprazidon grupi.

Bipolarna manija

Efikasnost ziprazidona kod odraslih pacijenata ustanovljena je u dva, placebo kontrolisana, dvostruko-slijepa, 3-sedmična ispitivanja koja su upoređivala ziprazidon s placebo i jednog dvostruko-slijepog, 12-to sedmičnog ispitivanja koje je upoređivalo ziprazidon s haloperidolom i placebo. Ove studije su uključile oko 850 pacijenata koji ispunjavaju kriterij DSM-IV za bipolarni poremećaj i poremećaje s akutnim maničnim ili kombinovanim epizodama, sa ili bez psihotičnih karakteristika. Početna prisutnost psihotičnih karakteristika u ovom ispitivanju bila je 49.7%, 34.7% ili 34.9%. Efikasnost je procijenjena primjenom skale za rangiranje manije (MRS). Skala relevantnosti globalnog kliničkog utiska (CGI-S) je za potrebe ovih ispitivanja bila ili ko-primarna ili ključna druga varijabla efikasnosti.

Liječenje ziprazidonom (40-80 mg BID, srednja dnevna doza 120 mg) rezultiralo je statistički značajno većim poboljšanjem rezultata i MRS i CGI-S, pri posljednjoj posjeti (3 sedmice) u odnosu na placebo. Tokom ispitivanja koje je trajalo 12 sedmica, liječenje haloperidolom (srednja dnevna doza 16 mg) proizvela je bitno veća smanjenja rezultata MRS u poređenju sa ziprazidonom (srednja dnevna doza 121 mg).

Ziprazidon je pokazao uporedivu efikasnost u odnosu na haloperidol u pogledu proporcije kojom pacijenti održavaju reakciju na liječenje tokom perioda od 3. do 12. sedmice.

Efikasnost ziprazidona u tretmanu bipolarnog poremećaja kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 - 17 godina) ocjenjivana je u jednom 4-sedmičnom placebo kontrolisanom istraživanju (n=237) pacijenata na ležanju, koji ispunjavaju kriterij DSM-IV, za bipolarnu i slične poremećaje s maničnim i kombinovanim epizodama sa ili bez psihotičnih karakteristika i imaju polazni Y-MRS rezultat ≥ 17 . Ovo dvostruko-slijepo ispitivanje upoređivalo je fleksibilno dozirani oralni ziprazidon (80-160 mg/dan (40-80 mg dva puta dnevno) u dvije podijeljene doze za pacijente ≥ 45 kg; 40-80 mg/dan (20-40 mg dva puta dnevno) za pacijente tjelesne težine < 45 kg) u odnosu na placebo.

Ziprazidon je uzet prvi dan u pojedinačnoj dozi od 20 mg a zatim je tokom 1-2 sedmice doza pojačavana, raspoređena u dvije dnevne doze, do ciljnog raspona od 120-160 mg/dnevno za pacijente težine ≥ 45 kg, odnosno 60-80 mg/dnevno za pacijente težine < 45 kg.

Asimetrično doziranje, s jutarnjim dozama od 20 mg ili 40 mg manje u odnosu na večernje doze, bilo je dozvoljeno u kliničkom ispitivanju. Ziprazidon je u ukupnom YMRS rezultatu bio superiorniji u odnosu na placebo u pogledu promjena u odnosu na polazno stanje pa do četvrte sedmice. U ovom kliničkom ispitivanju, srednja dnevna doza koja se upotrebljavala bila je 119 mg kod pacijenata ≥ 45 kg, odnosno 69 mg kod pacijenata < 45 kg.

Pedijatrijska ispitivanja

Bipolarna manija

Sigurnost ziprazidona je ocijenjena na uzorku od 237 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do 17 godina) koji su učestvovali u kliničkom ispitivanju višestrukog doziranja bipolarnu manije; ukupno 31 pedijatrijski pacijent s bipolarnim poremećajem oralno je primao ziprazidon u periodu od najmanje 180 dana.

U 4-sedmičnom ispitivanju na pedijatrijskim pacijentima (10-17 godina) s bipolarnom manijom, nije zapažena nikakva razlika između pacijenata tretiranih ziprazidonom i pacijenata placebo grupe kada je riječ o srednjoj promjeni u odnosu na polaznu vrijednost glukoze, ukupnog holesterola, LDL holesterola, ili nivoa triglicerida.

Ne postoje dugoročna dvostruko-slijepa klinička ispitivanja koja se bave pitanjem efikasnosti i tolerantnosti na ziprazidon kod djece i adolescenata.

Ne postoje dugoročna klinička ispitivanja koja se bave istraživanjem ziprazidona u prevenciji ponovnog pojavljivanja manično depresivnih simptoma.

Shizofrenija

Program shizofrenije kod djece bio je kratkotrajno, 6-sedmično placebom kontrolisano ispitivanje (A1281134), nakon čega je uslijedilo 26-sedmično otvoreno produženo ispitivanje (A1281135) s ciljem pružanja informacija o efikasnosti, sigurnosti i tolerantnosti na oralni ziprazidon (40-80 mg dva puta dnevno uz obroke) tokom njegove dugotrajne primjene kod adolescenata sa shizofrenijom uzrasta od 13 do 17 godina (uključivo). Pedijatrijsko ispitivanje lijeka Zeldox za shizofreniju prekinuo je Pfizer zbog nedovoljne efikasnosti (vidjeti pod 4.2).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija:

Nakon oralnog uzimanja višekratnih doza ziprazidona s hranom, najviša vrijednost koncentracije seruma se obično javlja 6-8 sati nakon uzimanja doze. Apsolutna bioraspoloživost 20 mg doze je 60% u stanju sitosti. Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da se bioraspoloživost ziprazidona povećala i do 100% u prisustvu hrane. Stoga se preporučuje da se ziprazidon uzima s hranom.

Distribucija

Obim distribucije je oko 1.1 l/kg. Ziprazidon se u serumu veže za proteine više od 99%.

Biotransformacija i eliminacija:

Prosječni terminalni poluživot ziprazidona nakon oralnog uzimanja je 6.6 sati. Stabilno stanje se postiže u periodu od 1-3 dana. Srednji klirens ziprazidona uzet intravenozno je 5 ml/min/kg. Oko 20% uzete doze se izluči u urin, a oko 66% kroz fekalije. Ziprazidon pokazuje linearnu kinetiku na terapijsku dozu od 40 do 80 mg, dva puta dnevno kod sitih subjekata.

Ziprazidon se ekstenzivno metabolizira nakon oralne upotrebe praćeno neznatnim izlučivanjem putem urina (<1%) ili fekalija (<4%) kao nepromijenjeni ziprazidon.

Ziprazidon se prije svega čisti putem tri moguće metaboličke rute kojima predaje četiri osnovna cirkulirajuća metabolita, benzisotiazol piperazin (BITP), sulfoksid, BITP sulfon, Ziprazidon sulfoksid i S-metil-dihidroziprazidon. Neizmijenjeni ziprazidon predstavlja oko 44% ukupne materije povezane s lijekom u serumu.

Ziprazidon se primarno metabolizira na dva načina: redukcijom i metilacijom radi stvaranja S-metil-dihidro-ziprazidona koji se odnosi na dvije trećine metabolizma, dok se oksidativni metabolizam odnosi na preostalu trećinu. *In vitro* ispitivanja u kojima se koriste subćelijske frakcije ljudske jetre pokazuju da se S-metil-dihidro-ziprazidon stvara na dva načina. Te studije pokazuju da se prvi korak posreduje primarno hemijskom redukcijom putem glutationa kao i enzimskom redukcijom aldehid oksidaze. Drugi korak je metilacija posredovana tiol metiltransferazom. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je CYP3A4 glavni citohrom P450 koji katalizira oksidativni metabolizam ziprazidona s potencijalnim malim doprinosom CYP1A2.

Ziprazidon, S-metil-dihidroziprazidon, i ziprazidon sulfoksid, kada se ispituju *in vitro*, imaju zajedničke osobine koje mogu predvidjeti efekat produženog QT. S-metil-dihidroziprazidon se uglavnom elimiše putem fekalija bilijarnim izlučivanjem kroz metabolizam kataliziran CYP3A4. Ziprazidon sulfoksid se eliminiše kroz bubrežno izlučivanje i sekundarnim metabolizmom ubrzanim od strane CYP3A4.

Posebne populacije

Farmakokinetičko posmatranje pacijenata nije otkrilo nikakve bitnije farmakokinetičke razlike između pušača i nepušača.

U farmakokinetici ziprazidona nije primjećena nikakva klinički bitna razlika u pogledu uzrasta ili spola. Farmakokinetika ziprazidon kod pedijatrijskih pacijenata dobi od 10-17 godina bila je slična farmakokinetici odraslih nakon obavljanja korekcija u pogledu tjelesne težine.

U skladu sa činjenicom da renalni klirens vrlo malo doprinosi općem klirensu, nije primjećena nikakva progresivna izloženost kada je ziprazidon davan subjektima s različitim stepenom oštećenja renalne funkcije. Izloženost kod subjekata s blagim (klirens kreatinina 30-60 ml/min), srednjim (klirens kreatinina 10-29 ml/min) i ozbiljnim oštećenjima (kada je potrebna dijaliza) bili su 146%, 87% i 75% kod zdravih subjekata (klirens kreatinina >70 ml/min) nakon oralnog uzimanja 20 mg dva puta dnevno u toku 7 dana. Nepoznato je da li su serumske koncentracije metabolite pojačane kod ovih pacijenata.

Kod blagog ili srednjeg oštećenja funkcije jetre (*Child Pugh* klasifikacije A ili B) uzrokovao je cirozu, koncentracije seruma su nakon oralne upotrebe bile 30% više, a terminalni poluživot je iznosio oko 2 sata duže nego kod normalnih pacijenata. Efekti oštećenja jetre na koncentracije seruma metabolita nisu poznati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na osnovu konvencionalnih studija farmakološke sigurnosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala preklinički podaci o sigurnosti ne otkrivaju nikakve posebne rizike za ljude.

Kod reproduktivnih studija na pacovima i zečevima ziprazidon nije pokazao nikakve tragove teratogeničnosti.

Neželjeni efekti na fertilitet i smanjenu težinu mladunčadi primjećeni su pri dozama koje uzrokuju toksičnost kod majke, kao što je slabije dobijanje na težini.

Povećana perinatalna smrtnost i usporeni funkcionalni razvoj novorođenčeta dešavao se pri takvim koncentracijama majčine plazme za koje se procijenjuje da je slična najvišim koncentracijama kod ljudi koji primaju terapijske doze.

6. FARMACEUTSKE KARAKTERISTIKE

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Sadržaj:

Laktoza monohidrat
Preželatinirani kukuruzni škrob
Magnezij-stearat

Ovojnica kapsule:

Želatina
Titanij dioksid (E171)
Natrij -laurilsulfat (natrij dodecissulfat)
Indigotin (E132, samo u kapsulama od 20 mg, 40 mg, 80 mg)

Tinta za označavanje:

šelak
Etanol (bezvodni)
Izopropanol
n-butanol
Propilen-glikol
Pročišćena voda
Amonij hidroksid
Kalij hidroksid
Željezni oksid - crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok trajanja

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (kontejnera)

30 kapsula, tvrdih u PVC/PA blisterima od aluminijske folije, u kartonskoj kutiji (3 blistera po 10 kapsula).

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

BGP Products Operations GmbH,
Turmstrasse 24, 6312 Steinhausen, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka

Medis International A.S.,
Průmyslova 961/16, Bolatice, 747 23, Češka

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, Freiburg, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Viatris BH d.o.o.
Zmaja od Bosne 44, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Zeldox 30 x 20 mg: 04-07.3-2-10667/21 od 18.4.2023. godine

Zeldox 30 x 40 mg: 04-07.3-2-10668/21 od 18.4.2023. godine

Zeldox 30 x 60 mg: 04-07.3-2-10669/21 od 18.4.2023. godine

Zeldox 30 x 80 mg: 04-07.3-2-10670/21 od 18.4.2023. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KRAKTERISTIKA LIJEKA

13.04.2026.