

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zypsilan 20 mg tvrdé kapsuly
Zypsilan 40 mg tvrdé kapsuly
Zypsilan 60 mg tvrdé kapsuly
Zypsilan 80 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zypsilan 20 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 20 mg ziprazidónu, vo forme ziprazidónium-hydrogensulfátu.

Zypsilan 40 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg ziprazidónu, vo forme ziprazidónium-hydrogensulfátu.

Zypsilan 60 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 60 mg ziprazidónu, vo forme ziprazidónium-hydrogensulfátu.

Zypsilan 80 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg ziprazidónu, vo forme ziprazidónium-hydrogensulfátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

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

Pre úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly

Zypsilan 20 mg tvrdé kapsuly

Čiapočka kapsuly je pastelovo zelená, telo kapsuly je biele. Kapsuly obsahujú slaboružový až hnedastý prášok.

Zypsilan 40 mg tvrdé kapsuly

Čiapočka kapsuly je tmavozelená, telo kapsuly je pastelovo zelené. Kapsuly obsahujú slaboružový až hnedastý prášok.

Zypsilan 60 mg tvrdé kapsuly

Čiapočka kapsuly je tmavozelená, telo kapsuly je biele. Kapsuly obsahujú slaboružový až hnedastý prášok.

Zypsilan 80 mg tvrdé kapsuly

Čiapočka kapsuly je pastelovo zelená, telo kapsuly je biele. Kapsuly obsahujú slaboružový až hnedastý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ziprazidón je indikovaný na liečbu schizofrénie dospelým.
Ziprazidón je indikovaný na liečbu manických alebo zmiešaných príhod strednej závažnosti pri bipolárnej poruche dospelým, deťom a dospievajúcim vo veku 10 - 17 rokov (prevencia príhod bipolárnej poruchy nebola stanovená, pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Pri akútnej liečbe schizofrénie a bipolárnej afektívnej poruchy sa odporúča dávka 40 mg dvakrát denne s jedlom. Denná dávka sa môže následne upravovať podľa individuálneho klinického stavu až do maximálnej dávky 80 mg dvakrát denne. V prípade potreby sa môže odporúčaná maximálna dávka dosiahnuť už v treťom dni liečby.

Je zvlášť dôležité neprekročiť maximálnu dávku, keďže bezpečnostný profil nad 160 mg/deň nebol potvrdený a ziprazidón sa dáva do súvislosti s predĺžením QT intervalu v závislosti na dávke (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pri udržiavacej liečbe schizofrénie majú pacienti dostávať najnižšiu účinnú dávku ziprazidónu; v mnohých prípadoch je dostatočnou dávkou 20 mg dvakrát denne.

Starší

Nižšia začiatková dávka sa bežne neindikuje, ale má sa zvážiť u pacientov vo veku od 65 rokov, kde si to vyžaduje ich klinický stav.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s pečennou insuficienciou sa majú zvážiť nižšie dávky (pozri časti 4.4. a 5.2).

Pediatrická populácia

Bipolárna afektívna porucha

Odporúčaná dávka pri akútnej liečbe bipolárnej afektívnej poruchy u pediatrických pacientov (vo veku od 10 do 17 rokov) je jednotlivá dávka 20 mg ziprazidónu v prvý deň liečby spolu s jedlom.

Ziprazidón sa má následne podávať v dvoch dávkach denne spolu s jedlom a dávka sa má v priebehu 1 - 2 týždňov titrovať až do dosiahnutia cieľového rozsahu 120 - 160 mg/deň u pacientov s hmotnosťou ≥ 45 kg alebo 40 - 80 mg/deň u pacientov s hmotnosťou < 45 kg.

V klinických štúdiách bolo povolené asymetrické dávkovanie, s rannými dávkami o 20 alebo 40 mg nižšími ako večerné dávky (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

Je mimoriadne dôležité neprekračovať maximálnu dávku stanovenú na základe telesnej hmotnosti, vzhľadom k tomu, že sa bezpečnostný profil nad maximálnou dávkou (160 mg pre deti s hmotnosťou ≥ 45 kg a 80 mg/deň pre deti s hmotnosťou < 45 kg) nepotvrdil a ziprazidón sa spája s predĺžením QT intervalu závislého na dávke (pozri časti 4.3 a 4.4).

Schizofrénia

Bezpečnosť a účinnosť ziprazidónu u pediatrických pacientov so schizofréniou nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.1).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú užívať s jedlom a prehltnúť bez žuvania, drvenia alebo otvárania, pretože to môže ovplyvniť absorpciu lieku.

4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe predĺženie QT-intervalu.
- Vrodený syndróm dlhého QT.
- Nedávny akútny infarkt myokardu.
- Nedostatočne kompenzované zlyhávanie srdca.
- Arytmie liečené antiarytmikami I.A a III. triedy.
- Súbežná liečba s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká I.A a III. triedy, oxid arzenitý, halofantrín, levometadyl acetát, mezoridazín, tioridazín, pimozid, sparfloxacín, gatifloxacín, moxifloxacín, dolazetroniummesilát, meflochín, sertindol alebo cisaprid (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anamnéza, vrátane vyhodnotenia rodinnej anamnézy, a fyzické vyšetrenie sa majú vykonať na identifikáciu pacientov, pre ktorých sa liečba ziprazidónom neodporúča (pozri časť 4.3).

QT interval

Ziprazidón spôsobuje ľahké až stredne závažné na dávke závislé predĺženie QT-intervalu (pozri časti 4.8 a 5.1). Ziprazidón sa nemá podávať spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT-interval (pozri časti 4.3 a 4.5). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s významnou bradykardiou. Poruchy elektrolytovej rovnováhy, ako sú hypokaliémia a hypomagneziémia, zvyšujú riziko vzniku malígnych arytmií, preto musia byť korigované pred začiatkom podávania ziprazidónu. Pred začiatkom liečby pacientov so stabilným srdcovým ochorením sa má zvážiť EKG vyšetrenie.

Ak sa objavia kardiálne príznaky, ako sú palpitácie, vertigo, synkopa alebo srdcové záchvaty, vtedy sa má zvážiť možnosť vzniku malígnej srdcovej arytmie a má sa vykonať komplexné vyšetrenie srdca vrátane EKG. Ak je QTc interval > 500 ms, potom sa odporúča liečbu ukončiť (pozri časť 4.3).

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia arytmií typu “torsade de pointes” u pacientov s viacerými kombinovanými rizikovými faktormi, ktorí užívali ziprazidón.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ziprazidónu pri liečbe schizofrénie u detí a dospievajúcich nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je zriedkavá, ale potenciálne fatálna komplikácia, ktorá bola hlásená v súvislosti s antipsychotickými liekmi vrátane ziprazidónu. Liečba NMS má zahŕňať okamžité vysadenie všetkých antipsychotických liekov.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Liekové reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) boli hlásené pri užívaní ziprazidónu. DRESS zahŕňa kombináciu troch alebo viacerých nasledovných príznakov: kožná reakcia (ako vyrážka alebo exfoliatívna dermatitída), eozinofília, horúčka, lymfadenopatia a jeden alebo viaceré systémové komplikácie ako hepatitída, nefritída, pneumonitída, myokarditída a perikarditída.

Ďalšie závažné kožné nežiaduce reakcie, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm boli hlásené pri užívaní ziprazidónu. Závažné kožné nežiaduce reakcie sú niekedy fatálne. Ak sa objavia závažné kožné nežiaduce reakcie liečba ziprazidónom sa musí prerušiť.

Tardívna dyskinéza

Po dlhodobej liečbe môže ziprazidón spôsobiť tardívnu dyskinézu a iné extrapyramídové syndrómy. O pacientoch s bipolárnou poruchou je známe, že sú obzvlášť citliví na túto kategóriu príznakov. Toto

je častejšie s narastajúcou dĺžkou liečby a pribúdajúcim vekom. Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť zníženie dávky alebo vysadenie ziprazidónu.

Pády

Ziprazidón môže spôsobiť somnolenciu, závraty, posturálnu hypotenziu, poruchu chôdze, ktorá môže viesť k pádom. Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s vyšším rizikom, pričom sa má zvážiť nižšia počiatočná dávka (napr. starší alebo oslabení pacienti) (pozri časť 4.2).

Epileptické záchvaty

Pri liečbe pacientov s anamnézou epileptických záchvatov sa odporúča opatrnosť.

Porucha funkcie pečene

Chýbajú skúsenosti s liečbou u pacientov so závažnou pečevnou nedostatočnosťou, a preto sa má ziprazidón používať s opatrnosťou u tejto skupiny pacientov (pozri časti 4.2 a 5.2).

Zvýšené riziko cerebrovaskulárnych príhod u skupiny pacientov s demenciou

V randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s demenciou, liečených atypickými antipsychotickými liekmi, sa zaznamenalo približne 3-násobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich účinkov. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko nie je možné vylúčiť ani v prípade ostatných antipsychotických liekov alebo skupín pacientov. Ziprazidón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik cievnej mozgovej príhody.

Zvýšená mortalita u starších ľudí s demenciou

Údaje z dvoch veľkých pozorovacích štúdií preukázali, že starší ľudia s demenciou, ktorí sú liečení antipsychotikami, majú malé zvýšenie rizika úmrtia a/alebo možných cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí v porovnaní s tými, ktorí nie sú liečení. Neexistuje dostatok údajov pre určenie presného rozsahu rizika a príčina zvýšeného rizika nie je známa. Ziprazidón nie je určený na liečbu porúch správania súvisiacich s demenciou.

Venózna trombembólia

V súvislosti s antipsychotikami boli hlásené prípady venózne trombembólie (VTE). Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory pre VTE, je nutné identifikovať všetky rizikové faktory pre VTE pred, ako aj počas liečby ziprazidónom a prijať potrebné preventívne opatrenia.

Priapizmus

Boli hlásené prípady priapizmu pri použití antipsychotík, vrátane ziprazidónu. Tento nežiaduci účinok, tak ako pri iných psychotropných liekoch, nebol závislý na dávke a nesúvisel s dĺžkou liečby.

Hyperprolaktinémia

Rovnako ako iné lieky, ktoré antagonizujú dopamínové D2 receptory, ziprazidón môže zvyšovať hladiny prolaktínu. Poruchy ako galaktorea, gynekomastia a impotencia boli hlásené pri látkach zvyšujúcich hladinu prolaktínu. Dlhotrvajúca hyperprolaktinémia spojená s hypogonadizmom môže viesť k zníženiu hustoty kostí.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické a farmakodynamické štúdie medzi ziprazidónom a inými liekmi, ktoré predlžujú

QT interval, neboli robené. Aditívny účinok ziprazidónu a týchto liekov nemožno vylúčiť, preto sa ziprazidón nemá podávať s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká I.A a III. triedy, oxid arzenitý, halofantrín, levometadyl acetát, mezoridazín, tioridazín, pimozyd, sparfloxacín, gatifloxacín, moxifloxacín, dolazetroniummesilát, meflochín, sertindol alebo cisaprid (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

U detí neboli vykonané žiadne štúdie skúmajúce interakciu ziprazidónu s inými liekmi.

CNS lieky / alkohol

Vzhľadom na primárny účinok ziprazidónu na CNS má sa používať s opatnosťou v kombinácii s inými centrálné účinkujúcimi látkami a alkoholom.

Účinok ziprazidónu na iné lieky

In vivo štúdia s dextrometorfánom nepreukázala žiadnu významnú inhibíciu CYP2D6 pri plazmatických koncentráciách o 50 % nižších než tých, ktoré sa dosiahnu po podaní 40 mg ziprazidónu dvakrát denne. *In vitro* údaje naznačili, že ziprazidón môže mierne inhibovať CYP2D6 a CYP3A4. Avšak je nepravdepodobné, že ziprazidón bude klinicky významne ovplyvňovať farmakokinetiku liekov, ktoré sa metabolizujú týmito izoformami cytochrómu P450.

Perorálne kontraceptíva – podávanie ziprazidónu nevedlo k signifikantnej zmene farmakokinetiky estrogénu (etinylestradiol a substrát CYP3A4) alebo zložiek progesterónu.

Lítium – súbežné podávanie ziprazidónu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku lítia.

Keďže ziprazidón a lítium sa dávajú do súvislosti so zmenami v prevodovom systéme srdca, ich kombinácia môže predstavovať riziko farmakodynamických interakcií vrátane arytmii, avšak v kontrolovaných klinických štúdiách, kombinácia ziprazidónu a lítia potvrdila zvýšenie klinického rizika, v porovnaní so samotným lítiom.

Údaje o súbežnej liečbe so stabilizátorom nálady karbamazepínom sú obmedzené.

Farmakokinetická interakcia ziprazidónu s valproátom je nepravdepodobná z dôvodu absencie spoločných metabolických dráh obidvoch liekov. V patientskej štúdií súbežné podávanie ziprazidónu a valproátu preukázalo, že priemerné koncentrácie valproátu boli v terapeutickom rozmedzí v porovnaní s valproátom podávaným s placebom.

Účinky ďalších liekov na ziprazidón

Ketokonazol (400 mg/deň), inhibítor CYP3A4, ktorý tiež inhibuje p-gp, zvýšil sérové koncentrácie ziprazidónu o < 40 %. Pri očakávanom T_{max} ziprazidónu sa zvýšili sérové koncentrácie S-metyl-dihydroziprazidónu o 55 % a ziprazidónium-sulfoxidu o 8 %. Dodatočné predĺženie QTc sa nepozorovalo. Zmeny vo farmakokinetike v dôsledku súbežného podávania silných inhibítorov CYP3A4 nemajú pravdepodobne klinický význam, preto sa nevyžaduje úprava dávkovania. *In vitro* údaje a údaje od zvierat poukazujú na to, že ziprazidón môže byť P-glykoproteínový (p-gp) substrát. *In vivo* význam pre ľudí zostáva neznámy. Keďže ziprazidón je substrátom CYP3A4 a indukcia CYP3A4 a P-gp spolu súvisia, súbežné podávanie s induktormi CYP3A4 a p-gp ako karbamazepín, rifampicín a ľubovník bodkovaný môže spôsobiť znížené koncentrácie ziprazidónu.

Liečba karbamazepínom, 200 mg dvakrát denne počas 21 dní, viedla ku zníženiu expozície ziprazidónu o približne 35 %.

Antacidá – opakované dávky antacid obsahujúcich alumínium a magnézium alebo cimetidínu nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku ziprazidónu pri podaní s jedlom.

Sérotoninergné lieky

V ojedinelých prípadoch sa vyskytli hlásenia sérotonínového syndrómu, ktorý dočasne súvisel

s terapeutickým používaním ziprazidónu v kombinácii s inými sérotonínergnými liekmi, ako sú SSRI (pozri časť 4.8). Medzi charakteristické znaky sérotonínového syndrómu možno zahrnúť zmätenosť, agitovanosť, horúčku, potenie, ataxiu, hyperreflexiu, myoklóniu a hnačku.

Väzba na proteíny

Ziprazidón sa silne viaže na plazmatické proteíny. Väzba ziprazidónu na plazmatické proteíny *in vitro* nebola ovplyvnená warfarínom alebo propranololom, ktoré sú dva lieky so silnou väzbou na plazmatické proteíny, a ani ziprazidón neovplyvňoval väzbu týchto liekov v ľudskej plazme. Možnosť vzniku liekových interakcií so ziprazidónom z dôvodu vytesňovania je teda nepravdepodobná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Štúdie reprodukčnej toxicity odhalili nežiaduce účinky na reprodukčný proces pri dávkach vedúcich k maternálnej toxicite a/alebo sedácii. Nie sú žiadne dôkazy poukazujúce na teratogenitu (pozri časť 5.3).

Gravidita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie u gravidných žien. Keďže skúsenosti u ľudí sú obmedzené, podávanie ziprazidónu počas gravidity sa odporúča iba v prípade, keď očakávaný prínos pre matku prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod.

Označenie triedy antipsychotík

Novorodenci vystavení antipsychotikám (vrátane ziprazidónu) počas tretieho trimestra gravidity sú ohrození nežiaducimi účinkami vrátane extrapyramídového syndrómu a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré sa môžu líšiť závažnosťou a pretrvávaním po pôrode. Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, tremoru, somnolencie, respiračnej tiesne alebo porúch kŕmenia. Preto majú byť novorodenci pozorne sledovaní. Zypsilan sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je striktné nevyhnutné. Ak je počas gravidity potrebné prerušenie liečby, liečba nesmie sa prerušiť náhle.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u dojčiacich žien. V jednej prípadovej štúdii sa zistilo, že ziprazidón bol detekovaný v materskom mlieku. Pacientkám sa odporúča nedojsť, keď užívajú ziprazidón. Ak je liečba nevyhnutná, dojčenie sa má prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u žien a mužov vystavených ziprazidónu.

Antikoncepcia – Ženám vo fertilnom veku, ktoré dostávajú ziprazidón, sa má odporučiť, aby používali vhodnú metódu antikoncepcie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ziprazidón môže spôsobiť ospalosť a môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí pravdepodobne budú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, majú byť na to náležite upozornení.

4.8 Nežiaduce účinky

Perorálny ziprazidón sa podával v klinických štúdiách (pozri časť 5.1) približne 6 500 dospelým pacientom. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v klinických štúdiách schizofrénie boli nespavosť, somnolencia, bolesť hlavy a agitovanosť. V klinických štúdiách bipolárnej afektívnej poruchy boli najčastejšími nežiaducimi reakciami sedácia, bolesť hlavy a somnolencia.

Dole uvedená tabuľka obsahuje nežiaduce reakcie na základe kontrolovaných štúdií schizofrénie a bipolárnej afektívnej poruchy.

Všetky nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Nižšie uvedené nežiaduce účinky môžu súvisieť aj so základným ochorením a/alebo súbežne podávanými liekmi.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Frekvencia neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	anafylaktická reakcia	
Infekcie a nákazy		rinitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému				lymfopénia, zvýšený počet eozinofilov	
Poruchy endokrinného systému			hyperprolaktinémia		
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšená chuť do jedla	hypokalcémia	
Psychické poruchy	nespavosť	mánia, agitovanosť, úzkosť, nepokoj	panický atak, nočná mora, nervozita, príznaky depresie, pokles libida	hypománia, bradyfrénia, anorgazmia, plochá afektivita	
Poruchy nervového systému	somnolencia, bolesť hlavy	dystónia, extrapyramídová porucha, parkinsonizmus, tardívna dyskinéza, dyskinéza, hypertónia, akatázia, tremor, závrat, sedácia	synkopa, záchvaty typu grand mal, ataxia, akinéza, syndróm nepokojných nôh, poruchy chôdze, salivácia, parestézia, hypestézia, dyzartria, porucha pozornosti, hypersomnia, letargia	neuroleptický malígný syndróm, sérotonínový syndróm, ovisnutá tvár, paréza	

Poruchy oka		rozmazané videnie, poruchy videnia	okulogyrická kríza, fotofóbia, suché oko	amblyopia, svrbenie oka	
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinnitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	palpitácie	Torsades de pointes	
Poruchy ciev		hypertenzia	hypertenzná kríza, ortostatická hypotenzia, hypotenzia	systolická hypertenzia, diastolická hypertenzia, kolísavý krvný tlak	venózna embolizácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			zovretie hrdla, dyspnoe, orofaryngeálna bolesť	laryngospazmus, štikútanie	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		vracanie, hnačka, nauzea, zápcha, hypersekrécia slín, suchosť v ústach, dyspepsia	dysfágia, gastritída, gastroezofágová refluxová choroba, abdominálne ťažkosti, ochorenia jazyka, flatulencia	riedka stolica	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka	urtikária, makulopapulózna vyrážka, akné, alopecia	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), psoriáza, angioedém, alergická dermatitída, opuch tváre, erytém, papulózna vyrážka, podráždenie kože	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskulárna rigidita	torticollis, svalový kŕč, bolesť v končatinách, muskuloskeletálne ťažkosti, stuhnutosť kĺbov	trizmus	
Poruchy			inkontinencia moča,	retencia moča,	

obličiek a močových ciest			dyzúria	enuréza	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období				syndróm z vysadenia lieku u novorodencov	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		sexuálna dysfunkcia u mužov	galaktorea, gynekomastia, amenorea	priapizmus, zvýšená erekcia, erektilná dysfunkcia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, bolesť, asténia, únava	dyskomfort na hrudníku, smäd	pocit horúčavy	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti	predĺžený QT interval na EKG, nezvyčajné pečenné funkčné testy	zvýšená laktát-dehydrogenáza v krvi	

V krátkodobých a dlhodobých klinických štúdiách so ziprazidónom v liečbe schizofrénie a bipolárnej poruchy bola incidencia tonicko-klonických záchvatov a hypotenzie menej častá, s výskytom menším než u 1 % pacientov liečených ziprazidónom.

Ziprazidón spôsobuje ľahké až stredne závažné, na dávke závislé predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1). V klinických štúdiách schizofrénie sa pozoroval nárast o 30 až 60 ms u 12,3 % (976/7941) EKG vyšetrení u pacientov liečených ziprazidónom a u 7,5 % (73/975) EKG vyšetrení u pacientov, ktorí dostávali placebo. Predĺženie o > 60 ms sa pozorovalo u 1,6 % (128/7941) vyšetrení u pacientov liečených ziprazidónom a u 1,2 % (12/975) vyšetrení u pacientov, ktorí dostávali placebo. Celková incidencia predĺženia QTc intervalu nad 500 ms bola u 3 z 3 266 (0,1 %) pacientov liečených ziprazidónom a u 1 z 538 (0,2 %) pacientov, ktorí dostávali placebo. Porovnateľné výsledky sa pozorovali v klinických štúdiách pri bipolárnej poruche.

V klinických štúdiách dlhodobej udržiavacej liečby schizofrénie boli hladiny prolaktínu u pacientov liečených ziprazidónom niekedy zvýšené, ale u väčšiny pacientov sa vrátili k normálnym hodnotám bez prerušenia liečby. Okrem toho boli potenciálne klinické prejavy (napr. gynekomastia a zväčšenie prsníkov) veľmi zriedkavé.

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovanom skúšaní bipolárnej poruchy (vek 10 – 17 rokov) boli najčastejšími nežiaducimi účinkami (hlásenými s frekvenciou > 10 %) sedácia, somnolencia, bolesť hlavy, únava, nauzea, závrat, vracanie, znížená chuť do jedla a extrapyramídová porucha. V placebom kontrolovanom skúšaní schizofrénie (vek 13 – 17 rokov) boli najčastejšími nežiaducimi účinkami (hlásenými s frekvenciou > 10 %) somnolencia a extrapyramídové poruchy. Pediatrický profil bezpečnosti ziprazidónu bol vo všeobecnosti podobný profilu u dospelých. V pediatrických štúdiách sa však pozorovala vyššia incidencia sedácie a somnolencie.

V klinických štúdiách u pediatrických pacientov bol ziprazidón spájaný s podobným miernym až stredným predĺžením QT intervalu závislým na dávke ako v štúdiách u dospelých populácie. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bipolárnej poruchy u pediatrických pacientov neboli hlásené tonicko-klonické kŕče a hypotenzia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním ziprazidónom sú obmedzené. Najvyššie potvrdené jednorazové užitie ziprazidónu je 12 800 mg. V tomto prípade boli hlásené extrapyramídové symptómy a QTc interval 446 ms (bez srdcových následkov). Všeobecne, najčastejšie hlásené príznaky po predávkovaní sú extrapyramídové symptómy, somnolencia, tremor a úzkosť.

Možnosť vzniku psychickej otupenosti, záchvatov alebo dystónie hlavy a krku po predávkovaní predstavuje riziko aspirácie s indukovaným vracaním. Ihneď sa má začať s kardiovaskulárnym monitoringom vrátane kontinuálneho elektrokardiografického monitoringu na detekciu možnej arytmie. Špecifické antidotum ziprazidónu neexistuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotikum, deriváty indolu, ATC kód: N05AE04.

Mechanizmu účinku

Ziprazidón vykazuje vysokú afinitu k dopamínovým receptorom typu 2 (D₂) a podstatne vyššiu afinitu k sérotonínovým receptorom typu 2_A (5HT_{2A}). Pri použití pozitronovej emisnej tomografie (PET) bola receptorová blokáda 12 hodín po jednorazovej perorálnej dávke 40 mg pri sérotonínovom type 2_A viac ako 80 % a viac ako 50 % pri D₂ type. Ziprazidón interaguje aj so sérotonínovými receptormi 5HT_{2C}, 5HT_{1D} a 5HT_{1A}, pričom jeho afinita k týmto miestam je rovnaká alebo väčšia než afinita k D₂ receptoru. Ziprazidón má stredne vysokú afinitu k neuronálnym prenášačom sérotonínu a norepinefrínu. Ziprazidón vykazuje stredne vysokú afinitu k histamínovým H(1)- a alfa(1)-receptorom. Ziprazidón vykazuje zanedbateľnú afinitu k muskarínovým M(1)-receptorom.

Ako sa ukázalo, ziprazidón je antagonistom na sérotonínových receptoroch typu 2_A (5HT_{2A}), ako aj dopamínových receptoroch typu 2 (D₂). Predpokladá sa, že terapeutická aktivita je aspoň čiastočne sprostredkovaná kombináciou týchto dvoch antagonistických účinkov. Ziprazidón je tiež silný antagonist na 5HT_{2C} a 5HT_{1D} receptoroch, silný agonista na 5HT_{1A} receptore a inhibuje neuronálne spätné vychytávanie norepinefrínu a sérotonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Schizofrénia

V štúdií s dĺžkou 52 týždňov bol ziprazidón účinný pri udržiavaní klinického zlepšenia počas kontinuálnej liečby u pacientov, ktorí preukázali odozvu na začiatku liečby: medzi jednotlivými skupinami liečenými ziprazidónom nebol jasný dôkaz o závislosti odozvy na dávke. V tejto štúdií, do ktorej boli zaradení pacienti s pozitívnymi, ako aj negatívnymi príznakmi, sa účinnosť ziprazidónu prejavila pri pozitívnych aj negatívnych príznakoch.

Incidencia priberania na hmotnosti, hlásená ako nežiaduci účinok v krátkodobých štúdiách liečby schizofrénie (4 - 6 týždňov), bola nízka a identická u pacientov liečených ziprazidónom a placebom (u oboch 0,4 %). Počas jednorozovej placebo kontrolovanej štúdie sa pozorovali skupinové mediány pre úbytok hmotnosti v rozsahu 1 - 3 kg u pacientov liečených ziprazidónom v porovnaní s mediánom úbytku hmotnosti 3 kg u pacientov, ktorí dostávali placebo.

V dvojito zaslepanej porovnávej štúdií schizofrénie sa merali metabolické parametre vrátane

hmotnosti a hladín inzulínu nalačno, celkového cholesterolu a triacylglycerolov a indexu inzulínovej rezistencie (IR). U pacientov, ktorí užívali ziprazidón, sa nepozorovali významné zmeny od začiatku liečby (“baseline”) u žiadneho z týchto metabolických parametrov.

Výsledky rozsiahlej post-registračnej štúdie bezpečnosti:

Cieľom randomizovanej postregistračnej štúdie, v ktorej sa počas 1 roka sledovalo 18 239 pacientov so schizofréniou, bolo zistiť, či je účinok ziprazidónu na QTc interval spojený so zvýšeným rizikom mortality nespôsobenej samovraždou. Táto štúdia, prebiehajúca v podmienkach prirodzenej klinickej praxe, nepreukázala rozdiel v pomere celkovej mortality nespôsobenej samovraždou medzi liečbou ziprazidónom a olanzapínom (primárny koncový bod). Štúdia taktiež nepreukázala rozdiel v sekundárnych koncových bodoch mortality z akejkoľvek príčiny (all-cause mortality), mortality v dôsledku samovraždy, mortality v dôsledku náhleho úmrtia, avšak v skupine liečenej ziprazidónom sa pozoroval nevýznamný numericky vyšší výskyt kardiovaskulárnej mortality. V skupine liečenej ziprazidónom sa tiež pozoroval štatisticky významne vyšší výskyt hospitalizácie z akejkoľvek príčiny, predovšetkým kvôli rozdielom v počte psychiatrických hospitalizácií.

Bipolárna afektívna porucha

Účinnosť ziprazidónu u dospelých s mániou bola stanovená v dvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách s dĺžkou 3 týždne, ktoré porovnávali ziprazidón s placebom a v jednej dvojito zaslepenej štúdii s dĺžkou 12 týždňov, ktorá porovnávala ziprazidón s haloperidolom a placebom. Tieto štúdie zahŕňali približne 850 pacientov spĺňajúcich DSM-IV kritériá pre bipolárnu poruchu I s akútnou manickou alebo zmiešanou príhodou, s alebo bez psychotických charakteristických znakov. Výskyt psychotických znakov na začiatku liečby bol v týchto štúdiách 49,7 %, 34,7 % alebo 34,9 %. Účinnosť bola stanovená pomocou stupnice na hodnotenie mánie (Mania Rating Scale, MRS). Stupnica závažnosti celkového klinického dopadu (Clinical Global Impression-Severity, CGI-S) bola v týchto štúdiách buď súčasne primárnou alebo kľúčovou sekundárnou premennou účinnosti. Liečba ziprazidónom (40 – 80 mg dvakrát denne, priemerná denná dávka 120 mg) viedla k štatisticky signifikantne výraznému zlepšeniu v prípade oboch MRS a CGI-S na poslednej návšteve (3. týždeň) v porovnaní s placebom. Pri liečbe haloperidolom v štúdii s dĺžkou 12 týždňov (priemerná denná dávka 16 mg) došlo k signifikantne výraznému zníženiu MRS skóre v porovnaní so ziprazidónom (priemerná denná dávka 121 mg). Ziprazidón preukázal porovnateľnú účinnosť s haloperidolom, čo sa týka podielu pacientov, u ktorých pokračuje odpoveď na liečbu od 3. do 12. týždňa.

Neexistujú dlhodobé klinické skúšania u dospelých pacientov skúmajúce účinnosť ziprazidónu v prevencii návratu manicko-depresívnych príznakov.

Pediatrická populácia

Účinnosť ziprazidónu v liečbe bipolárnej poruchy I u pediatrických pacientov (vo veku 10 - 17 rokov) sa hodnotila v 4-týždňovej placebom kontrolovannej štúdii (n=237) s hospitalizovanými a ambulantnými pacientmi, ktorí splnili DSM-IV kritériá bipolárnej poruchy I s manickými alebo zmiešanými epizódami s psychotickými prejavmi alebo bez nich a mali východzie Y-MRS skóre ≥ 17 . Táto dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia porovnávala flexibilne dávkovaný perorálne podávaný ziprazidón (80 - 160 mg/deň (40 - 80 mg dvakrát denne) rozdelený do 2 dávok u pacientov s hmotnosťou ≥ 45 kg; 40 - 80 mg/deň (20 - 40 mg dvakrát denne) u pacientov s hmotnosťou < 45 kg) s placebom. Ziprazidón sa podával ako jednotlivá dávka 20 mg v prvý deň, potom sa v priebehu 1 - 2 týždňov titroval v 2 denných dávkach až na cieľový rozsah 120 - 160 mg/deň u pacientov s hmotnosťou ≥ 45 kg alebo 60 - 80 mg/deň u pacientov s hmotnosťou < 45 kg. Umožnilo sa asymetrické dávkovanie s rannou dávkou o 20 alebo 40 mg nižšou ako večernou. Ziprazidón bol u zmeny celkového Y-MRS skóre vo 4. týždni oproti východiskovým hodnotám lepší ako placebo. V tejto klinickej štúdii bola priemerná podaná denná dávka 119 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 45 kg a 69 mg u pacientov s hmotnosťou < 45 kg

Bipolárna afektívna porucha

Bezpečnosť ziprazidónu sa hodnotila u 237 pediatrických pacientov (vo veku 10 - 17 rokov), ktorí sa

zúčastnili klinickej štúdie bipolárnej afektívnej poruchy s viacerými dávkami; perorálny ziprazidón dostávalo po dobu najmenej 180 dní celkom 31 pediatrických pacientov s bipolárnou poruchou I.

V 4-týždňovej štúdií s pediatrickými pacientmi (vo veku 10 - 17 rokov) s bipolárnou poruchou neboli medzi pacientmi užívajúcimi ziprazidón a placebo zaznamenané rozdiely v priemernej zmene telesnej hmotnosti, glykémie nalačno, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu alebo hladiny triglyceridov oproti východiskovým hodnotám.

Účinnosť ziprazidónu v liečbe bipolárnej poruchy I sa hodnotila v štúdií po uvedení lieku na trh u pediatrických pacientov (n = 171 [populácia na hodnotenie bezpečnosti]; n = 168 [populácia s úmyslom liečiť – ITT]), ktorí na začiatku liečby spĺňali kritériá DSM-5 pre bipolárnu poruchu I (manickú alebo zmiešanú). Počas 4 týždňov sa v štúdií s placebom porovnával perorálny ziprazidón s flexibilnou dávkou (80 – 160 mg/deň [40 – 80 mg dvakrát denne] u pacientov s hmotnosťou \geq 45 kg; 40 – 80 mg/deň [20 – 40 mg dvakrát denne] u pacientov s hmotnosťou < 45 kg). V štúdií sa preukázalo, že ziprazidón bol účinnejší ako placebo, pokiaľ ide o zmenu celkového skóre Y-MRS od začiatku liečby po 4. týždeň. V štúdií sa nepozorovali medzi pacientmi užívajúcimi ziprazidón a placebo žiadne relevantné rozdiely v priemernej zmene telesnej hmotnosti, hodnôt glukózy nalačno, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu alebo triglyceridov.

Neexistujú dlhodobé dvojito zaslepené klinické štúdie u pediatrických pacientov skúmajúce účinnosť a toleranciu ziprazidónu u detí a dospievajúcich.

Neexistujú dlhodobé klinické štúdie skúmajúce účinnosť ziprazidónu v prevencii návratu manicko-depresívnych príznakov.

Schizofrénia

Program pediatickej schizofrénie bol krátkodobým, 6-týždňovým, placebom kontrolovaným skúšaním, po ktorom nasledovala 26-týždňová otvorená rozšírená štúdia, ktorá bola navrhnutá tak, aby poskytovala informácie o účinnosti, bezpečnosti a tolerovateľnosti perorálneho ziprazidónu (40 – 80 mg dvakrát denne s jedlom) počas jeho dlhodobého podávania dospievajúcim pacientom so schizofréniou vo veku od 13 do 17 rokov (vrátane). Pediatická štúdia schizofrénie so ziprazidónom sa ukončila z dôvodu neúčinnosti (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní opakovaných dávok ziprazidónu s jedlom sa maximálne sérové koncentrácie dosahujú typicky 6 až 8 hodín po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť dávky 20 mg je pri podaní s jedlom 60 %. Farmakokinetické štúdie dokázali, že biologická dostupnosť ziprazidónu sa zvýši až do 100 % v prítomnosti jedla. Preto sa odporúča, aby sa ziprazidón užíval spolu s jedlom.

Distribúcia:

Distribučný objem je približne 1,1 l/kg. Ziprazidón sa viaže viac než v 99 % na bielkoviny v sére.

Biotransformácia a eliminácia

Priemerný eliminačný polčas ziprazidónu po perorálnom podaní je 6,6 hodín. Ustálený stav sa dosiahne v priebehu 1 - 3 dní. Priemerný klírens intravenózne podaného ziprazidónu je 5 ml/min/kg. Približne 20 % dávky sa vylúči močom a približne 66 % sa eliminuje stolicou.

Ziprazidón má lineárnu kinetiku v rozsahu dávok 40 - 80 mg dvakrát denne, ak sa podáva s jedlom. Ziprazidón sa po perorálnom podaní extenzívne metabolizuje, len malé množstvo ziprazidónu sa vylučuje nezmenené močom (< 1 %) a stolicou (< 4 %). Ziprazidón sa primárne vylučuje troma predpokladanými metabolickými cestami, pričom vznikajú štyri hlavné cirkulujúce metabolity: benzotiazolpiperazínium-sulfoxid (BITP-sulfoxid), BITP-sulfón, ziprazidónium-sulfoxid a S-metyl-dihydroziprazidón. Nezmenený ziprazidón predstavuje asi 44 % z celkového množstva podaného lieku v sére.

Ziprazidón je primárne metabolizovaný dvomi cestami: redukciou a metyláciou za vzniku S-metyl-dihydroziprazidónu, čo predstavuje približne dve tretiny metabolizmu, a oxidačným metabolizmom, čo predstavuje zostávajúcu tretinu. *In vitro* štúdie za použitia ľudských pečenevých buniek naznačujú, že S-metyl-dihydroziprazidón vzniká v dvoch krokoch. Z týchto štúdií vyplýva, že prvý krok je sprostredkovaný primárne chemickou redukciou glutatiónom a súčasne enzymatickou redukciou aldehyd oxidázou. Druhým krokom je metylácia sprostredkovaná tiol-metyl-transferázou. *In vitro* štúdie naznačujú, že hlavným cytochrómom P450 katalyzujúcim oxidačný metabolizmus ziprazidónu je CYP3A4, s potenciálnym malým príspevom CYP1A2.

Ziprazidón, S-metyl-dihydroziprazidón a ziprazidónium-sulfoxid pri testovaní *in vitro* majú vlastnosti, z ktorých možno predpovedať predlžujúci účinok na QTc interval. S-metyl-dihydroziprazidón sa vylučuje hlavne stolicou biliárnou exkréciou s malým podielom metabolizmu katalyzovaného CYP3A4. Ziprazidónium-sulfoxid sa vylučuje renálnou exkréciou a sekundárnym metabolizmom katalyzovaným CYP3A4.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetický skrining pacientov neodhalil žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike medzi fajčiarimi a nefajčiarimi.

Nepozorovali sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike medzi pohlaviami alebo v rôznych vekových kategóriách. Farmakokinetika ziprazidónu u pediatrických pacientov vo veku od 10 do 17 rokov bola po korekcii rozdielov v telesnej hmotnosti podobná ako u dospelých. V súlade s faktom, že obličkový klírens prispieva veľmi málo k celkovému klírnsu ziprazidónu, je to, že neboli zaznamenané progresívne nárasty v expozícii ziprazidónu pri jeho podaní pacientom s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek. Expozície u pacientov s miernou (klírens kreatinínu 30 - 60 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu 10 - 29 ml/min) a závažnou poruchou funkcie (vyžadujúcou dialýzu) boli 146 %, 87 % a 75 % expozícií zdravých jedincov (klírens kreatinínu > 70 ml/min) po perorálnom podaní 20 mg dvakrát denne počas 7 dní. Nie je známe, či sú u týchto pacientov zvýšené sérové koncentrácie metabolitov.

Pri miernej až stredne závažnej poruche pečenevých funkcií (Child Pugh A alebo B) v dôsledku cirhózy boli sérové koncentrácie po perorálnom podaní o 30 % vyššie a eliminačný polčas bol asi o 2 hodiny dlhší ako u normálnych pacientov. Vplyv poruchy funkcie pečene na sérové koncentrácie metabolitov nie je známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o bezpečnosti neodhalili na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu žiadne osobitné riziko pre ľudí. V reprodukčných štúdiách s potkanmi a králikmi sa nedokázala teratogenita ziprazidónu. Nežiaduce účinky na fertilitu a pokles hmotnosti mláďat sa pozorovali pri dávkach vyvolávajúcich toxicitu samičích matiek, ako je pokles príberania na váhu. Vzostup perinatálnej mortality a oneskorenie funkčného vývoja potomkov sa vyskytli pri plazmatických koncentráciách u samičích matiek extrapolovaných k podobným maximálnym koncentráciám terapeutických dávok u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy
predželatinovaný kukuričný škrob
povidón K-25
stearát horečnatý

Obal kapsuly:

oxid titaničitý (E171)

želatína
indigokarmín (E132)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (PVC/PVDC-Alu): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 a 100 tvrdých kapsúl v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Zypsilan 20 mg - 68/0449/08-S
Zypsilan 40 mg - 68/0450/08-S
Zypsilan 60 mg - 68/0451/08-S
Zypsilan 80 mg - 68/0452/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. júla 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>