

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zeldox 40 mg tvrdé tobolky
Zeldox 60 mg tvrdé tobolky
Zeldox 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ziprasidonu hydrochloridum monohydricum 45,30 mg, 67,95 mg nebo 90,60 mg, což odpovídá ziprasidonu 40 mg, 60 mg resp. 80 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 40mg tobolka obsahuje 83 mg laktosy.
Jedna 60mg tobolka obsahuje 125 mg laktosy.
Jedna 80mg tobolka obsahuje 167 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Zeldox 40 mg: tvrdé želatinové tobolky modré barvy, černě potištěné, s nápisem „VTRS“ na horní části a „ZDX 40“ na spodní části tobolky; obsahující slabě narůžovělý prášek.

Zeldox 60 mg: tvrdé želatinové tobolky bílé barvy, černě potištěné, s nápisem „VTRS“ na horní části a „ZDX 60“ na spodní části tobolky; obsahující slabě narůžovělý prášek.

Zeldox 80 mg: tvrdé želatinové tobolky s horní částí modrou a spodní částí bílou, černě potištěné, s nápisem „VTRS“ na horní části a „ZDX 80“ na spodní části tobolky; obsahující slabě narůžovělý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ziprasidon je indikován k léčbě schizofrenie u dospělých.

Ziprasidon je indikován k léčbě manických nebo smíšených epizod střední závažnosti u bipolární afektivní poruchy u dospělých a u dětí a dospívajících ve věku 10-17 let (prevence epizod bipolární afektivní poruchy nebyla zjišťována – viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Doporučená dávka při akutní léčbě schizofrenie a manické nebo smíšené epizody při bipolární afektivní poruše je 40 mg 2x denně s jídlem. Denní dávka může být postupně zvýšena podle individuálního

klinického stavu až na 80 mg 2x denně. V indikovaných případech lze maximální doporučenou dávku 80 mg 2x denně podat již od třetího dne léčby.

Při dávkách ziprasidonu nad 160 mg/den nebyl potvrzen jeho bezpečnostní profil, a proto je zvláště důležité nepřesahovat maximální dávku. Ziprasidon je spojován s prodloužením QT intervalu, které je závislé na dávce (viz body 4.3 a 4.4).

Během udržovací léčby schizofrenie by měla být podána nejnižší účinná dávka ziprasidonu; v mnoha případech je dávka 20 mg 2x denně dostačující.

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a více není obvykle nutné dávku nijak upravovat, pokud to dovoluje klinický stav pacienta.

Použití u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Použití u pacientů se zhoršenou funkcí jater

U pacientů s jaterní insuficiencí by se měly používat nižší dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bipolární afektivní porucha

Doporučená dávka při léčbě akutní manické nebo smíšené epizody u pediatrických pacientů (ve věku 10-17 let) je jednorázová dávka 20 mg 1. den, s jídlem. Ziprasidon se poté podává ve dvou dávkách denně s jídlem a titruje se v průběhu 1-2 týdnů až na dávku 120-160 mg denně pro pacienty s hmotností ≥ 45 kg, nebo na dávku 60-80 mg denně pro pacienty s hmotností nižší než 45 kg. Další dávkování je nutné nastavit podle individuálního klinického stavu pacienta v rozmezí 80-160 mg denně pro pacienty s hmotností ≥ 45 kg, nebo 40-80 mg denně pro pacienty s hmotností nižší než 45 kg. V klinických studiích bylo možné asymetrické dávkování, kdy ranní dávky byly o 20 mg nebo 40 mg nižší než večerní (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

Je zvláště důležité nepřesahovat nejvyšší dávku stanovenou na základě hmotnosti, vzhledem k tomu, že bezpečnostní profil nejvyšší dávky (160 mg/den pro děti s hmotností ≥ 45 kg a 80 mg/den pro děti s hmotností <45 kg) nebyl potvrzen a ziprasidon je spojován s prodloužením QT intervalu závislého na dávce (viz body 4.3 a 4.4).

Schizofrenie

Bezpečnost a účinnost ziprasidonu u pediatrických pacientů se schizofrenií nebyla stanovena (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Perorální podání

Tobolky se užívají s jídlem a polykají se celé, aniž by se žvýkaly, drtily nebo otvíraly, protože to může ovlivnit vstřebávání přípravku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ziprasidon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Znamé prodloužení QT-intervalu, včetně syndromu dlouhého QT.

Nedávno prodělaný akutní infarkt myokardu.

Nekompenzované srdeční selhání. Srdeční arytmie léčené antiarytmiky IA a III. třídy.

Současná léčba léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika tříd IA a III, oxid arsenitý, halofantrín, levacetylmethadol, mesoridazin, thioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetron-mesylát, meflochin, sertindol nebo cisaprid (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro zjištění vhodnosti ziprasidonu pro pacienta je třeba vyhodnotit anamnézu, včetně rodinné anamnézy, a provést fyzikální vyšetření (viz bod 4.3).

QT interval

Ziprasidon způsobuje mírné až střední prodloužení QT intervalu, které je závislé na dávce (viz body 4.8 a 5.1).

Ziprasidon by neměl být podán současně s léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (viz body 4.3 a 4.5). Při léčbě pacientů se závažnou bradykardií je zapotřebí opatrnosti. Elektrolytová dysbalance jako hypokalemie a hypomagnezemie zvyšuje riziko maligních arytmií a měla by být korigována před započítím léčby ziprasidonom. U pacientů se stabilním srdečním onemocněním by měla být před zahájením léčby provedena kontrola EKG.

Jestliže jsou během léčby pozorovány kardiální příznaky jako palpitace, vertigo, synkopa nebo záchvaty, které by mohly svědčit pro maligní srdeční arytmii, je nutné provést příslušná kardiologická vyšetření včetně EKG. Je-li QTc delší než 500 msec, doporučuje se léčbu ukončit (viz bod 4.3).

U pacientů s vícenásobnými nejasnými rizikovými faktory, kteří užívali ziprasidon, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny vzácné případy torsade de pointes.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ziprasidonu u dětí a dospívajících trpících schizofrenií nebyla stanovena (viz bod 5.1). V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně terapeutické účinnosti.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je vzácná, ale potenciálně fatální příhoda, která byla uváděna v souvislosti s antipsychotickými přípravky, včetně ziprasidonu. Jestliže se u pacienta objeví známky nebo příznaky NMS, musí být všechny antipsychotické léky vysazeny.

Závažné kožní reakce

Byly hlášeny lékové kožní reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS syndrom) při podání ziprasidonu. DRESS syndrom se skládá z kombinace tří nebo více následujících příznaků: z kožní reakce (jako je vyrážka nebo exfoliativní dermatitida), eosinofilie, horečky, lymfadenopatie, a dále z jedné nebo více systémových komplikací, jako je hepatitida, nefritida, pneumonitida, myokarditida a perikarditida.

Jiné závažné kožní nežádoucí reakce, jako je Stevens-Johnsonův syndrom, byly hlášeny při podání ziprasidonu.

Závažné kožní nežádoucí reakce bývají někdy fatální. Pokud se vyskytnou závažné kožní nežádoucí reakce, je nutné vysazení léčby ziprasidonom.

Tardivní dyskineze

Při dlouhodobé léčbě ziprasidonem existuje možnost rozvoje tardivní dyskineze nebo jiných tardivních extrapyramidových příznaků. Pacienti s bipolární afektivní poruchou jsou zvláště ohroženou skupinou, co se týče této kategorie příznaků. Tyto jsou častější se vzrůstající délkou léčby a s věkem. Proto, pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit možnost snížení dávky nebo vysazení ziprasidonu.

Pády

Ziprasidon může způsobit somnolenci, závratě, posturální hypotenzi a poruchy chůze, které mohou být příčinou pádů. Při léčbě pacientů s vyšším rizikem je třeba opatrnosti a má se zvážit nižší zahajovací dávka (např. u starších a oslabených pacientů) (viz bod 4.2).

Záchvaty křečí

Při léčbě pacientů s anamnézou záchvatů křečí je třeba opatrnosti.

Zhoršená funkce jater

Protože není dostatek zkušeností s použitím ziprasidonu u těžké jaterní insuficience, měl by se ziprasidon u těchto pacientů podávat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Zvýšené riziko cerebrovaskulárních příhod u pacientů s demencí

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích bylo u populace s vaskulární demencí, užívající některé atypické antipsychotické přípravky, pozorováno přibližně trojnásobné riziko cerebrovaskulárních příhod. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Toto zvýšené riziko není možné vyloučit ani u jiných antipsychotických přípravků nebo v jiné populaci pacientů. U pacientů s rizikovými faktory cévní mozkové příhody je nutné užívat ziprasidon s opatrností.

Zvýšená úmrtnost u starších pacientů s demencí

Data ze dvou velkých observačních studií ukázala, že starší pacienti s demencí léčení antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí a/nebo možných cerebrovaskulárních příhod ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají. Z dostupných dat však nelze spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika a i jeho příčina zůstává neznámá.

Přípravek Zeldox není určen k léčbě poruch chování způsobených demencí.

Zvýšené riziko vzniku žilního tromboembolizmu (VTE)

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolizmu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, měly by být před i během léčby přípravkem Zeldox tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Priapizmus

V souvislosti s užíváním antipsychotik včetně ziprasidonu byly hlášeny případy priapizmu. Stejně jako u jiných antipsychotik se tento nežádoucí účinek nezdá být závislý na dávce a nekoreluje s délkou léčby.

Hyperprolaktinémie

Stejně jako u jiných léčivých přípravků, které antagonizují receptory dopaminu D2, může ziprasidon zvyšovat hladiny prolaktinu. V souvislosti s užíváním léčivých přípravků zvyšujících hladinu prolaktinu byly hlášeny poruchy jako je galaktorea, amenorea, gynekomastie a impotence. Pokud je dlouhodobá hyperprolaktinémie spojená s hypogonadizmem, může dojít až k poklesu hustoty kostí.

Léčivé přípravky obsahující laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Zeldox obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi ziprasidonem a jinými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, nebyly prováděny. Aditivní efekt ziprasidonu a těchto léků nemůže být vyloučen, proto by ziprasidon neměl být současně podáván s léky prodlužujícími QT interval, jako jsou antiarytmika tříd IA a III, oxid arsenitý, halofantrin, levacetylmethadol, mesoridazin, thioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetron-mesylát, meflochin, sertindol nebo cisaprid (viz bod 4.3).

U dětí nebyly provedeny žádné studie interakcí ziprasidonu s jinými léčivými přípravky.

Léky ovlivňující centrální nervovou soustavu/alkohol

Vzhledem k primárním účinkům ziprasidonu je nezbytná opatrnost při užití v kombinaci s jinými léky s účinkem na centrální nervovou soustavu a alkoholem.

Vliv ziprasidonu na jiné léky

In vivo studie s dextromethorfanem neprokázala významnou inhibici CYP2D6 při plazmatických koncentracích nižších o 50%, než které byly zjištěny po podání 40 mg ziprasidonu 2x denně. *In vitro* data naznačují, že ziprasidon by mohl být mírným inhibitorem CYP2D6 a CYP3A4. Je nicméně nepravděpodobné, že by ziprasidon klinicky významně ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků metabolizovaných izoformami cytochromu P450.

Perorální kontraceptiva - podání ziprasidonu nemělo za následek žádné významné změny farmakokinetiky estrogenu (ethinylestradiolu, substrátu CYP3A4) nebo složek progesteronu.

Lithium - současné podávání ziprasidonu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku lithia. Vzhledem k tomu, že jsou ziprasidon a lithium spojeny se změnami vedení nervových impulzů v srdečním svalu, může tato kombinace zapříčinit riziko farmakodynamických interakcí včetně arytmií. V kontrolovaných klinických studiích ale nevykazovala kombinace ziprasidonu s lithiem zvýšené klinické riziko, v porovnání s podáváním lithia samotného.

Existují pouze omezené údaje o současné léčbě karbamazepinem.

Farmakokinetická interakce ziprasidonu s valproátem není pravděpodobná z důvodu neexistující společné metabolické cesty obou látek. Ve studii s pacienty ukázalo souběžné podání ziprasidonu s valproátem, že průměrné koncentrace valproátu byly v terapeutickém rozmezí, ve srovnání s případy, kdy byl valproát podán souběžně s placebem.

Vliv jiných léků na ziprasidon

Ketokonazol (400 mg/den), silný inhibitor CYP3A4, který rovněž inhibuje P-gp, zvýšil sérové koncentrace ziprasidonu o <40 %. Sérové koncentrace S-methyl-dihydroziprasidonu a ziprasidon-sulfoxidu byly při očekávaném T_{max} ziprasidonu zvýšeny o 55 % resp. o 8 %. Další prodloužení QTc nebylo pozorováno. Změny ve farmakokinetice v důsledku současného podání se silnými inhibitory CYP3A4 se nezdají být klinicky významné, není proto vyžadována úprava dávky. Údaje *in vitro* a ze studií na zvířatech naznačují, že ziprasidon může být substrátem P-glykoproteinu (P-gp). *In vivo* relevance pro člověka není známa. Vzhledem k tomu, že ziprasidon je substrát CYP3A4 a indukce CYP3A4 a P-gp je propojená, mohlo by souběžné podání s induktory CYP3A4 a P-gp, jako je karbamazepin, rifampicin nebo třezalka tečkovaná, způsobit snížení plazmatických koncentrací ziprasidonu.

Léčba karbamazepinem v dávce 200 mg 2x denně po dobu 21 dnů způsobovala snížení hladiny ziprasidonu o přibližně 35%.

Antacida - opakované dávky antacid obsahujících aluminium a magnesium nebo cimetidin neměly klinicky významný účinek na farmakokinetiku ziprasidonu u nasycených pacientů.

Serotonergní léčivé přípravky

Objevily se jednotlivé případy serotoninového syndromu, který se dočasně objevil při užívání ziprasidonu v kombinaci s jinými serotonergními léčivými přípravky, jako jsou léky ze skupiny SSRI (viz bod 4.8). Serotoninový syndrom je charakterizován zmateností, agitovaností, horečkou, pocením, ataxií, hyperreflexií, myoklonem a průjemem.

Vazba na bílkoviny

Ziprasidon se silně váže na plazmatické proteiny. Vazba ziprasidonu na plazmatické proteiny *in vitro* nebyla ovlivněna ani warfarinem ani propanololem, což jsou 2 léky silně se vázající na plazmatické proteiny, ani ziprasidon neovlivňoval vazbu těchto léků v plazmě u člověka. Proto je potenciál lékových interakcí se ziprasidonom z důvodu vytěsnění nepravděpodobný.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Studie reprodukční toxicity prokázaly nežádoucí účinky na reprodukční proces v dávkách spojených s mateřskou toxicitou a/nebo sedací. Nebyl získán průkaz teratogenity (viz bod 5.3).

Těhotenství

Nebyly provedeny žádné studie u těhotných žen.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně ziprasidonu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni. Ziprasidon nemá být v těhotenství užíván, není-li to nezbytné. Pokud je v probíhajícím těhotenství nutné přípravek vysadit, nesmí tak být učiněno náhle.

Kojení

Nebyly provedeny žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u kojících žen. V ojedinělých případech bylo zjištěno, že ziprasidon je detekovatelný v mateřském mléce. Pacientkám dostávajícím ziprasidon se nedoporučuje kojit. Je-li léčba nezbytná, je třeba kojení ukončit.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u žen a mužů užívajících ziprasidon.

Antikoncepce – ženám ve fertilním věku, které užívají ziprasidon, se doporučuje, aby používaly vhodnou metodu antikoncepce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ziprasidon může způsobovat ospalost a ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty, kteří mají řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, je nutno v tomto směru poučit.

4.8 Nežádoucí účinky

Perorálně podaný ziprasidon byl užít v klinických studiích s přibližně 6500 dospělými subjekty (viz bod 5.1). Nejčastějšími nežádoucími účinky ve studiích schizofrenie byly insomnie, somnolence, bolest hlavy a agitovanost. Ve studiích bipolární afektivní poruchy byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest hlavy a somnolence.

Tabulka obsahuje nežádoucí účinky vyplývající z kontrolovaných studií schizofrenie a bipolární afektivní poruchy.

Všechny nežádoucí účinky jsou tříděny podle třídy a frekvence (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)).

Níže uvedené nežádoucí účinky mohou být rovněž spojeny se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léky.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Anafylaktická reakce	
Infekce a infestace		Rinitida			
Poruchy krve a lymfatického systému				Lymfopenie, zvýšený počet eozinofilů	
Endokrinní poruchy			Hyperprolaktinemie		
Poruchy metabolismu a výživy			Zvýšená chuť k jídlu	Hypokalcemie	
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Mánie, agitovanost, úzkost, neklid	Panická ataka, noční můry, nervozita, depresivní syndrom, snížení libida	Hypománie, bradyfrenie, anorgasmie, oploštění	
Poruchy nervového systému	Somnolence, bolest hlavy	Dystonie, extrapyramidové poruchy, parkinsonismus, tardivní diskineze, diskineze, hypertonie, akatizie, třes, závratě, sedace	Synkopa, záchvat grand mal, ataxie, akineze, syndrom neklidných nohou, porucha chůze, slintání, parestezie, hypestezie, dysartrie, porucha pozornosti, hypersomnie, letargie	Neuroleptický maligní syndrom, serotoninový syndrom, pokles obličejových svalů, paréza	
Poruchy oka		Rozmazané vidění, porucha vidění	Okulogyrická krize, fotofobie, suché oko	Amblyopie, svědění oka	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, tinitus, bolest ucha		
Srdeční poruchy		Tachykardie	Palpitace	Torsade de pointes	
Cévní poruchy		Hypertenze	Hypertenzní krize, ortostatická hypotenze, hypotenze	Systolická hypertenze, diastolická hypertenze, nestabilní krevní tlak	Žilní embolizace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Stažení hrdla, dušnost, orofaryngeální bolest	Laryngospasmus, škytavka	

Gastrointestinální poruchy		Zvracení, průjem, nauzea, zácpa, hypersekrece slin, sucho v ústech, dyspepsie	Dysfagie, gastritida, gastroesofageální reflux, břišní dyskomfort, porucha jazyka, flatulence	Řídká stolice	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Kopřivka, makulopapulózní vyrážka, alopecie	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), psoriáza, angioedém, alergická dermatitida, otok obličeje, erytém, papulózní vyrážka, podráždění kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová ztuhlost	Tortikolis, svalové spazmy, bolest končetin, muskuloskeletální dyskomfort, ztuhlost kloubů	Trismus	
Poruchy ledvin a močových cest			Močová inkontinence, dysurie	Močová retence, enuréza	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím				Příznaky z vysazení u novorozenců	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Sexuální dysfunkce u mužů	Galaktorea, gynekomastie, amenorea	Priapismus, zvýšená erekce, erektilní dysfunkce	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Horečka, bolest, astenie, únava	Dyskomfort v oblasti hrudníku, žízeň	Pocit horka	
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	Prodloužení QT na EKG, změna testů funkce jater	Zvýšení sérové laktátdehydrogenázy	

V krátkodobých a dlouhodobých studiích schizofrenie a bipolární afektivní poruchy se ziprasidonem byla četnost tonicko-klonických záchvatů a hypotenze méně častá, objevovala se u méně než 1% pacientů léčených ziprasidonem.

Ziprasidon způsoboval mírné až střední prodloužení QT intervalu, závislé na dávce (viz bod 5.1). Ve studiích schizofrenie byl pozorován nárůst o 30-60 milisekund u 12,3% (976/7941) záznamů EKG u pacientů užívajících ziprasidon a u 7,5% (73/975) EKG záznamů u pacientů užívajících placebo. Prodloužení o více než 60 milisekund bylo pozorováno u 1,6% (128/7941) záznamů pacientů užívajících ziprasidon a u 1,2% (12/975) záznamů pacientů užívajících placebo. Četnost prodloužení QTc nad 500 milisekund byla 3 z celkového počtu 3266 (0,1%) pacientů léčených ziprasidonem a 1 z celkového počtu 538 (0,2%) pacientů užívajících placebo. Srovnatelné výsledky byly pozorovány ve studiích bipolární afektivní poruchy.

V dlouhodobé udržovací léčbě ve studiích schizofrenie byly u pacientů léčených ziprasidonem občas zvýšené hladiny prolaktinu, ale u většiny pacientů se vrátily na původní hodnotu bez nutnosti přerušení léčby. Kromě toho byly velmi vzácné případné klinické projevy (např. gynekomastie a zvětšení prsů).

Pediatrická populace

V placebem kontrolovaných studiích s bipolární afektivní poruchou u pacientů ve věku 10-17 let byly nejčastější nežádoucí účinky (hlášené s četností vyšší než 10 %) sedace, somnolence, bolest hlavy, únava, nauzea, závrat, zvracení, snížená chuť k jídlu a extrapyramidové poruchy. V placebem kontrolované studii se schizofrenií u pacientů ve věku 13-17 let byly nejčastější nežádoucí účinky (hlášené s četností vyšší než 10 %) somnolence a extrapyramidové poruchy. Bezpečnostní profil ziprasidonu u pediatrických pacientů byl obecně podobný profilu u dospělých. V pediatrických studiích však byla pozorována vysoká četnost sedace a somnolence.

Ziprasidon byl v pediatrických studiích spojován s podobným lehkým až středně těžkým prodloužením QT intervalu závislým na dávce, které bylo podobné jako u dospělé populace. Tonicko-klonické záchvaty a hypotenze nebyly v placebem kontrolovaných pediatrických studiích s bipolární poruchou hlášeny.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s léčbou předávkování ziprasidonem jsou omezené. Nejvyšší potvrzené jednorázové užití ziprasidonu je 12800 mg. V tomto případě byly hlášeny extrapyramidové symptomy a QTc interval 446 msec (bez srdečních následků). Obecně jsou nejčastěji hlášenými příznaky po předávkování extrapyramidové symptomy, somnolence, třes a úzkost.

Možnost útlumu, záchvatů nebo dystonické reakce svalstva hlavy a krku po předávkování může vést k riziku aspirace při vyvolaném zvracení. Je třeba okamžitě zahájit monitorování kardiovaskulárních funkcí včetně kontinuálního EKG s cílem zjistit případné arytmie. Není známo žádné specifické antidotum ziprasidonu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, indolové deriváty, ATC kód N05AE04

Ziprasidon vykazuje vysokou afinitu k dopaminovým receptorům typu 2 (D₂) a podstatně vyšší afinitu k serotoninovým receptorům typu 2_A (5HT_{2A}). 12 hodin po jednorázové dávce 40 mg byla blokáda receptorů vyšší než 80% v případě serotoninu typu 2_A a vyšší než 50% v případě D₂, jak ukázala pozitronová emisní tomografie (PET). Dochází i k interakcím mezi ziprasidonem a serotoninovými receptory 5HT_{2C}, 5HT_{1D} a 5HT_{1A}, kdy je afinita ziprasidonu k těmto místům stejná nebo vyšší než jeho afinita k D₂ receptoru. Ziprasidon má středně vysokou afinitu k látkám přepravujícím serotonin a noradrenalin v neuronech. Ziprasidon vykazuje středně vysokou afinitu k histaminovým H(1) a alfa(1) receptorům. Ziprasidon vykazuje zanedbatelnou afinitu k muskarinovým M(1) receptorům.

Ukázalo se, že ziprasidon je antagonistou obou receptorů – serotoninového typu 2_A (5HT_{2A}) i dopaminového typu 2 (D₂). Předpokládá se, že jeho antipsychotický účinek je částečně zprostředkován

touto kombinací antagonistických aktivit. Ziprasidon je také silným antagonistou receptorů 5HT_{2C} a 5HT_{1D}, silným agonistou receptoru 5HT_{1A} a inhibuje neuronální zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu.

Další údaje o klinických studiích

Schizofrenie

Ve studii, trvající 52 týdnů, byl ziprasidon účinný v udržení klinického zlepšení během pokračovací terapie u pacientů, kteří vykázali odpověď na počáteční léčbu: mezi skupinami pacientů užívajícími ziprasidon se neobjevil jasný důkaz o vztahu mezi dávkou a odpovědí. V této studii, která zahrnovala pacienty s pozitivními i negativními symptomy, byla účinnost ziprasidonu prokázána u pozitivních i negativních symptomů.

Incidence přírůstku hmotnosti, jež je považován za nežádoucí účinek, byla v klinických studiích schizofrenie kontrolovaných placebem, které trvaly 4-6 týdnů, nízká. Změny byly obdobné pro pacienty léčené ziprasidonom i pro pacienty užívající placebo (u obou skupin činila 0,4%). V jednoleté klinické studii kontrolované placebem byla pozorována průměrná ztráta tělesné hmotnosti 1-3 kg u pacientů léčených ziprasidonom ve srovnání se ztrátou 3 kg u pacientů užívajících placebo.

Ve dvojité zaslepené srovnávací studii schizofrenie byly měřeny metabolické parametry, včetně tělesné hmotnosti a hladiny inzulínu na lačno, celkového cholesterolu a triglyceridů a indexu inzulínové resistance (IR). U pacientů užívajících ziprasidon nebyly pozorovány významné změny od výchozích hodnot u žádného z těchto parametrů.

Výsledky rozsáhlé poregistrační studie bezpečnosti

Cílem randomizované poregistrační studie s 18 239 pacienty trpícími schizofrenií, s navazujícím 1letým obdobím sledování, bylo zjistit, zda účinek ziprasidonu na QT interval je spojen se zvýšeným rizikem úmrtnosti (bez sebevražd). Tato studie, probíhající v podmínkách přirozené klinické praxe, neprokázala rozdíl v četnosti celkové mortality (bez sebevražd) mezi léčbou ziprasidonom a olanzapinem (primární cílový parametr). Tato studie rovněž neprokázala rozdíl v sekundárních cílových parametrech úmrtnosti ze všech příčin, úmrtnosti v důsledku sebevraždy, úmrtnosti v důsledku náhlého úmrtí; avšak nevýznamná, numericky vyšší četnost kardiovaskulární mortality byla pozorována ve skupině léčené ziprasidonom. Statisticky významně vyšší četnost hospitalizace ze všech příčin byla také pozorována ve skupině léčené ziprasidonom, především kvůli rozdílům v počtu psychiatrických hospitalizací.

Mánie při bipolární afektivní poruše

Účinnost ziprasidonu u dospělých s mánií byla zjišťována ve 2 dvojité zaslepených studiích kontrolovaných placebem, trvajících 3 týdny, které porovnávaly ziprasidon s placebem a v 1 dvojité zaslepené studii, trvající 12 týdnů, která porovnávala ziprasidon s haloperidolem a placebem. Tyto studie zahrnovaly přibližně 850 pacientů a splňovaly kritéria DSM-IV pro bipolární afektivní poruchy I s akutními manickými nebo smíšenými epizodami, s psychotickými projevy nebo bez nich. Výchozí přítomnost psychotických poruch ve studiích byla 49,7 %, 34,7 % nebo 34,9 %. Účinnost byla vyhodnocena za použití „Mania Rating Scale“ (MRS). Škála „Clinical Global Impression-Severity“ (CGI-S) byla v těchto studiích buď jednou z primárních, nebo sekundární proměnnou účinnosti. Při léčbě ziprasidonom (40-80 mg 2x denně, průměrná denní dávka 120 mg) došlo ke statisticky významnému zlepšení výsledků MRS i CGI-S při poslední návštěvě (3 týdnech) ve srovnání s placebem. Ve 12týdenní studii léčba haloperidolem (průměrná denní dávka 16 mg) způsobila významně vyšší snížení skóre MRS v porovnání se ziprasidonom (průměrná denní dávka 121 mg). Ziprasidon prokázal srovnatelnou účinnost jako haloperidol, pokud jde o podíl pacientů s přetrvávající odpovědí na léčbu od 3. do 12. týdne.

Účinnost ziprasidonu v léčbě bipolární afektivní poruchy I u pediatrických pacientů (10-17 let) byla hodnocena ve 4týdenní studii kontrolované placebem (n=237) s hospitalizovanými i ambulantními pacienty, kteří splnili DSM-IV kritéria bipolární afektivní poruchy I s manickými nebo smíšenými epizodami s psychotickými projevy nebo bez nich a měli výchozí Y-MRS skóre ≥ 17 . Tato dvojité

zaslepená, placebem kontrolovaná studie porovnávala flexibilně dávkovaný perorální ziprasidon (80-160 mg/den (40-80 mg 2x denně) rozdělený do 2 dávek u pacientů s hmotností ≥ 45 kg; 40-80 mg/den (20-40 mg 2x denně) u pacientů s hmotností < 45 kg) s placebem. Ziprasidon byl podáván jako jednorázová dávka 20 mg první den, potom byl titrován během 1-2 týdnů ve 2denních dávkách až na dávku 120-160 mg/den u pacientů s hmotností ≥ 45 kg nebo 60-80 mg/den u pacientů s hmotností < 45 kg. Bylo umožněno asymetrické dávkování s ranní dávkou o 20 mg nebo 40 mg nižší než večerní. Ziprasidon byl lepší než placebo u změny celkového Y-MRS skóre ve 4. týdnu oproti výchozím hodnotám. V této klinické studii byla průměrná podaná dávka 119 mg u pacientů s hmotností ≥ 45 kg a 69 mg u pacientů s hmotností < 45 kg.

Neexistují dlouhodobé klinické studie u dospělých pacientů vyhodnocující účinnost ziprasidonu v prevenci recidiv manických/depresivních symptomů.

Pediatrické studie

Mánie při bipolární afektivní poruše

Bezpečnost ziprasidonu byla hodnocena u 237 pediatrických pacientů (10-17 let), kteří se zúčastnili klinické studie bipolární afektivní poruchy s více dávkami; celkem 31 pediatrických pacientů s bipolární afektivní poruchou I dostávali perorální ziprasidon po dobu nejméně 180 dnů.

Ve 4týdenní studii s pediatrickými pacienty (10-17 let) s bipolární afektivní poruchou nebyly mezi pacienty užívajícími ziprasidon a placebo zaznamenány rozdíly v průměrné změně tělesné hmotnosti, glykémie nalačno, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu nebo hladiny triglyceridů oproti výchozím hodnotám.

Účinnost ziprasidonu v léčbě bipolární afektivní poruchy I byla hodnocena v postmarketingové studii u pediatrických pacientů ($n = 171$ [populace k hodnocení bezpečnosti]; $n = 168$ [populace ITT]), kteří splnili DSM-5 kritéria pro bipolární afektivní poruchu I (manická nebo smíšená) ve výchozím stavu. Studie porovnávala flexibilně dávkovaný perorální ziprasidon (80–160 mg/den [40–80 mg 2x denně] u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg; 40–80 mg/den [20–40 mg 2x denně] u pacientů s tělesnou hmotností < 45 kg) s placebem po dobu 4 týdnů. Studie prokázala, že ziprasidon byl lepší než placebo u změny celkového Y-MRS skóre ve 4. týdnu oproti výchozím hodnotám. Studie nepozorovala žádné relevantní rozdíly mezi pacienty užívajícími ziprasidon a placebo v průměrné změně tělesné hmotnosti, glykémie nalačno, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu nebo hladiny triglyceridů oproti výchozím hodnotám.

Neexistují dlouhodobé dvojité zaslepené klinické studie vyhodnocující účinnost a toleranci ziprasidonu u dětí a dospívajících.

Neexistují dlouhodobé klinické studie u pediatrických pacientů vyhodnocující účinnost ziprasidonu v prevenci recidiv manických/depresivních symptomů.

Schizofrenie

Pediatrický program pro schizofrenii zahrnoval 6týdenní placebem kontrolovanou studii (A1281134) následovanou prodlouženou 26týdenní otevřenou studii (A1281135), které měly za cíl sledovat účinnost, bezpečnost a toleranci perorálně podávaného ziprasidonu (40-80 mg 2x denně s jídlem) a to během dlouhodobého podávání dospívajícím pacientům ve věku 13 až 17 let (včetně) s diagnózou schizofrenie. Pediatrická studie přípravku Zeldox při léčbě schizofrenie byla ukončena společností Pfizer z důvodu nedostatečné účinnosti (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Po perorálním podání opakovaných dávek ziprasidonu spolu s jídlem se vrcholové sérové koncentrace typicky objevují 6-8 hodin po dávce. Absolutní biologická dostupnost dávky 20 mg je 60% po jídle. Farmakokinetické studie prokázaly, že biologická dostupnost ziprasidonu je zvýšena až o 100%, je-li ziprasidon podáván s jídlem. Proto je doporučeno podávat ziprasidon s jídlem.

Distribuce: Distribuční objem je přibližně 1,1 l/kg. Ziprasidon se váže z více než 99% na plazmatické bílkoviny v séru.

Biotransformace a eliminace: Střední terminální poločas ziprasidonu je přibližně 6,6 hodin po perorálním podání. Rovnovážného stavu je dosaženo během 1-3 dnů. Střední clearance ziprasidonu podaného nitrožilně je 5 ml/min/kg. Přibližně 20% podané dávky je vylučováno močí a cca 66% je vylučováno stolicí.

Ziprasidon v případě terapeutického dávkovacího rozmezí 40-80 mg 2x denně u nasycených jedinců vykazuje lineární kinetiku.

Po perorálním podání je ziprasidon extenzivně metabolizován a jen velmi malé množství je vylučováno močí (<1%) nebo stolicí (<4%) v nezměněné podobě. Ziprasidon v nezměněné podobě představuje zhruba 44% vstřebaného přípravku. Ziprasidon je vylučován 3 metabolickými cestami, z nichž se pak v séru vyskytují jeho 4 hlavní metabolity: benzisothiazol piperazin (BITP) sulfoxid, BITP sulfon, ziprasidon sulfoxid a S-methyl-dihydroziprasidon.

Ziprasidon je primárně metabolizován 2 cestami: redukcí a metylací za vzniku S-methyl-dihydroziprasidonu, což představuje přibližně 2/3 metabolismu a oxidativním metabolismem, což představuje zbývajících 1/3. *In vitro* studie za použití lidských jaterních buněk naznačují, že S-methyl-dihydroziprasidon vzniká ve dvou krocích. Z těchto studií vyplývá, že první krok je zprostředkován primárně chemickou redukcí glutathionem a současně enzymatickou redukcí aldehydoxylázou. Druhým krokem je metylace zprostředkovaná thiol-methyl-transferázou. *In vitro* studie naznačují, že hlavním cytochromem P450 katalyzujícím oxidativní metabolismus ziprasidonu je CYP3A4, s potenciálním malým přispěním CYP1A2.

Ziprasidon, S-methyl-dihydroziprasidon a ziprasidon-sulfoxid vykazovaly během testování *in vitro* společné vlastnosti, které mohou mít za následek prodloužení QTc intervalu. S-methyl-dihydroziprasidon je většinou vylučován stolicí a je metabolizován katalyzací přes CYP3A4. Ziprasidon-sulfoxid je vylučován ledvinami a sekundárně metabolizován katalyzací přes CYP3A4.

Zvláštní populace pacientů

Farmakokinetický screening u pacientů neodhalil žádné významné farmakokinetické rozdíly mezi kuřáky a nekuřáky.

Neexistují žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice ziprasidonu po perorálním podání mezi mladými a staršími jedinci, muži nebo ženami. Farmakokinetika ziprasidonu u pediatrických pacientů ve věku 10-17 let byla podobná té u dospělých, po korekci rozdílů v tělesné hmotnosti.

V souladu s poznatkem, že renální clearance přispívá pouze velmi málo k celkové clearance, nebylo zaznamenáno progresivní zvýšení expozice ziprasidonu, byl-li podán pacientům s rozdílným stupněm renálních funkcí. Expozice po perorální dávce 20 mg 2x denně po dobu 7 dnů byla u pacientů s mírným (clearance kreatininu 30-60 ml/min), se středně závažným (clearance kreatininu 10-29 ml/min) až závažným (vyžadujícím dialýzu) snížením funkce ledvin 146 %, 87 % resp. 75 % expozice u pacientů s normální funkcí ledvin (>70 ml/min). Není známo, zda jsou zvýšeny sérové koncentrace u těchto pacientů.

U mírné a středně těžké jaterní dysfunkce (Child-Pugh třída A nebo B) způsobené cirhózou byla sérová koncentrace ziprasidonu po perorálním podání zvýšena o 30 % a terminální poločas byl o 2 hodiny delší než u zdravých jedinců. Vliv poškození jater na sérové koncentrace metabolitů není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V reprodukčních studiích ziprasidonu u potkanů a králíků nebyly získány žádné průkazy teratogenity. Nežádoucí účinky na fertilitu a snížená hmotnost mláďat byly pozorovány při dávkách, které způsobovaly mateřskou toxicitu (např. snížený přírůstek tělesné hmotnosti). Zvýšená perinatální mortalita a opožděný funkční vývoj mláďat se objevily při mateřských plazmatických koncentracích extrapolovaných tak, aby byly podobné maximálním koncentracím u člověka, užívajícího terapeutickou dávku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

monohydrát laktosy, předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát

Pouzdro tobolek:

želatina, oxid titaničitý (E 171), natrium-lauryl-sulfát, indigokarmín (E 132 – pouze u tobolek 40 a 80 mg)

Potiskový inkoust

šelak, bezvodý ethanol, isopropylalkohol, butanol, propylenglykol, čištěná voda, roztok amoniaku 30%, hydroxid draselný, černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al (PVC)/Al (PA) blistr, krabička.

Velikost balení: 30 a 60 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zeldox 40 mg: 68/172/00-C

Zeldox 60 mg: 68/173/00-C
Zeldox 80 mg: 68/174/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 3. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 3. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 5. 2025