

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zypsila 20 mg capsule

Zypsila 40 mg capsule

Zypsila 60 mg capsule

Zypsila 80 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂZypsila 20 mg capsule

Fiecare capsulă conține ziprasidonă 20 mg sub formă de ziprasidonă hidrogensulfat.

Zypsila 40 mg capsule

Fiecare capsulă conține ziprasidonă 40 mg sub formă de ziprasidonă hidrogensulfat.

Zypsila 60 mg capsule

Fiecare capsulă conține ziprasidonă 60 mg sub formă de ziprasidonă hidrogensulfat.

Zypsila 80 mg capsule

Fiecare capsulă conține ziprasidonă 80 mg sub formă de ziprasidonă hidrogensulfat.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule de 20 mg:

Capul capsulei este de culoare verde pastel, corpul capsulei este de culoare albă. Capsula conține pulbere de culoare de la roz deschis, până la brun.

Capsule de 40 mg:

Capul capsulei este de culoare verde închis, corpul capsulei este de culoare verde pastel. Capsula conține pulbere de culoare de la roz deschis, până la brun.

Capsule de 60 mg:

Capul capsulei este de culoare verde închis, corpul capsulei este de culoare albă. Capsula conține pulbere de culoare de la roz deschis, până la brun.

Capsule de 80 mg:

Capul capsulei este de culoare verde pastel, corpul capsulei este de culoare albă. Capsula conține pulbere de culoare de la roz deschis, până la brun.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ziprasidona este indicată în tratamentul schizofreniei la adulți.

Ziprasidona este indicată în tratamentul episoadelor maniacale sau mixte, de intensitate moderată din cadrul tulburării bipolare la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani (prevenirea episoadelor din tulburarea bipolară nu a fost stabilită – vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată în tratamentul fazelor acute ale schizofreniei și al episoadelor maniacale sau mixte din cadrul tulburării bipolare (mania) este de 40 mg de două ori pe zi, administrată în timpul mesei. Doza zilnică poate fi ajustată ulterior în funcție de evoluția clinică a pacientului, până la maxim 80 mg de două ori pe zi. În caz de necesitate, doza maximă zilnică poate fi prescrisă chiar din ziua a treia a tratamentului.

Este deosebit de important să nu se depășească doza zilnică maximă, deoarece siguranța administrării unei doze mai mari de 160 mg pe zi nu a fost confirmată, iar ziprasidona este asociată cu prelungirea intervalului QT, dependentă de doză (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În tratamentul de întreținere al schizofreniei, se va administra ziprasidonă în cea mai mică doză eficientă; în multe cazuri, o doză de 20 mg de două ori pe zi poate fi suficientă.

Vârșnici

Inițierea tratamentului cu doze scăzute nu reprezintă o indicație de rutină, dar trebuie luată în considerare în cazul pacienților cu vârsta peste 65 ani, în funcție de starea clinică.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă scăderea dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Episoadele maniacale din tulburarea bipolară

Pentru tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea bipolară la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani, se recomandă o doză unică de ziprasidonă de 20 mg în prima zi de tratament, administrată cu alimente. Ziprasidona trebuie administrată ulterior în două prize zilnice, în timpul mesei, iar dozele trebuie crescute gradat, într-un interval de 1 până la 2 săptămâni, până la doza țintă de 120 până la 160 mg pe zi, la pacienții cu greutate corporală de ≥ 45 kg, sau până la doza țintă de 60 mg până la 80 mg pe zi, la pacienții cu greutate corporală de < 45 kg. Dozele ulterioare trebuie ajustate în funcție de răspunsul clinic individual într-un interval de dozaj de 80-160 mg pe zi la pacienții cu greutate corporală de ≥ 45 kg, respectiv 40-80 mg pe zi, la pacienții cu greutate corporală de < 45 kg. În studiul clinic efectuat, a fost permisă administrarea unor doze asimetriche, mai scăzute cu 20 mg până la 40 mg dimineața, comparativ cu doza administrată seara (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Interdicția depășirii dozelor maxime în funcție de greutatea corporală prezintă o importanță deosebită, deoarece profilul de siguranță privitor la depășirea acestor doze maxime (160 mg pe zi la copiii cu

greutate corporală de ≥ 45 kg, respectiv 80 mg pe zi la copiii cu greutate corporală de < 45 kg), nu a fost confirmat, luând în considerare faptul că ziprasidona determină o prelungire dependentă de doză a intervalului QT (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Schizofrenie

Siguranța și eficacitatea utilizării ziprasidonei la copiii cu schizofrenie nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare

Ziprasidona trebuie administrată împreună cu alimentele.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate diagnosticată la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Prolungirea intervalului QT diagnosticată.
- Sindrom congenital de interval QT prelungit.
- Infarct miocardic acut recent.
- Insuficiență cardiacă decompensată.
- Aritmii tratate cu medicamente antiaritmice din clasa IA și III.
- Tratament concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmicele din clasa IA și III, trioxid de arsen, halofantrină, acetat de levometadil, mesoridazină, tioridazină, pimozidă, sparfloxacină, gatifloxacină, moxifloxacină, mesilat de dolasetron, meflochină, sertindol sau cisaprid (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Identificarea pacienților pentru care nu este indicat tratamentul cu ziprasidonă se va face în funcție de antecedente, inclusiv istoricul familial și de examenul fizic (vezi pct. 4.3).

Intervalul QT

Ziprasidona determină o prelungire a intervalului QT ușoară până la moderată, în funcție de doză (vezi pct. 4.8 și 5.1). Ziprasidona nu trebuie administrată concomitent cu medicamente cunoscute pentru acțiunea lor de prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.3 și 4.5). La pacienții cu bradicardie semnificativă, se recomandă precauție. Tulburările electrolitice, cum sunt hipokaliemia și hipomagnezemia, cresc riscul aritmiilor maligne, de aceea trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu ziprasidonă. În cazul pacienților cu boli cardiace stabilizate, înaintea inițierii tratamentului se recomandă un examen ECG.

Dacă apar simptome cardiace, cum sunt palpitații, vertij, sincopă sau convulsii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției aritmiilor maligne și trebuie evaluată funcția cardiacă, incluzând și un examen ECG. Dacă intervalul QTc este > 500 msec, se recomandă întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.3).

După punerea pe piață a medicamentului, au existat raportări rare de apariție a torsadei vârfurilor la pacienții cu factori de risc multipli, în tratament cu ziprasidonă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ziprasidonei în tratamentul schizofreniei la copii și adolescenți nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1).

Sindromul neuroleptic malign (SNM)

SNM este rar, dar cu potențial letal și apare în relație cu utilizarea medicamentelor antipsihotice, incluzând ziprasidonă. Tratamentul SNM trebuie să includă întreruperea imediată a administrării tuturor medicamentelor antipsihotice.

Reacții adverse cutanate severe

Reacție iatrogenă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) au fost raportate la expunerea la ziprasidonă. DRESS constă dintr-o combinație de trei sau mai multe dintre următoarele: reacție cutanată (cum ar fi erupții cutanate tranzitorii sau dermatită exfoliativă), eozinofilie, febră, limfadenopatie și una sau mai multe complicații sistemice, cum ar fi hepatită, nefrită, pneumonie, miocardită și pericardita.

Alte reacții adverse cutanate severe, cum este sindromul Stevens-Johnson, au fost raportate la expunerea la ziprasidonă.

Reacțiile adverse cutanate severe sunt uneori fatale. Dacă apar reacții cutanate severe, trebuie întreruptă administrarea ziprasidonei.

Dischinezie tardivă

Tratamentul îndelungat cu ziprasidonă poate produce dischinezie tardivă și alte simptome extrapiramidale tardive. Se știe că pacienții cu tulburare bipolară sunt deosebit de vulnerabili la apariția acestor simptome. Acestea sunt mai frecvente la creșterea duratei de tratament și la vârste înaintate. La apariția semnelor și simptomelor de dischinezie tardivă, trebuie luată în considerare scăderea dozelor sau întreruperea tratamentului cu ziprasidonă.

Căderi

Ziprasidona poate determina somnolență, amețeli, hipotensiune posturală, tulburări de mers, care pot duce la căderi. Este necesară precauție la tratarea pacienților cu risc crescut, și trebuie luată în considerare utilizarea unei doze inițiale mai mici (de exemplu, în cazul vârstnicilor sau pacienților cu dizabilități) (vezi pct. 4.2).

Crize convulsive

Se recomandă precauție în cazul tratamentului pacienților cu antecedente de crize convulsive.

Insuficiență hepatică

Ziprasidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există suficientă experiență clinică. (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Creșterea riscului de accident vascular cerebral la pacienți cu demență

În studiile clinice randomizate, placebo-controlate, efectuate la pacienți cu demență, tratați cu unele antipsihotice atipice, s-a observat o creștere de aproximativ 3 ori a evenimentelor adverse cerebrovasculare. Mecanismul creșterii riscului este necunoscut. Creșterea riscului nu poate fi exclusă nici în cazul utilizării altor antipsihotice sau pentru alte tipuri de pacienți. Ziprasidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru apariția de accident vascular cerebral.

Creșterea ratei mortalității la pacienții vârstnici cu demență și psihoză asociată

Datele clinice din două mari studii observaționale au arătat că persoanele vârstnice cu demență tratate cu antipsihotice prezintă o creștere mică a riscului de deces și/sau potențial, de reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu persoanele netratate. Datele clinice sunt insuficiente pentru estimarea clară a magnitudinii riscului, iar cauza creșterii riscului este necunoscută.

Ziprasidona nu are indicație oficială pentru tratamentul tulburărilor comportamentale cauzate de demență.

Trombembolism venos

În timpul utilizării medicamentelor antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV). Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă frecvent factori asociați de risc de TEV, înaintea inițierii și în timpul tratamentului cu ziprasidonă trebuie identificați toți factorii posibili de risc de TEV și trebuie luate toate măsurile preventive adecvate.

Priapism

După utilizarea medicamentelor antipsihotice, inclusiv ziprasidona, au fost raportate cazuri de priapism. Similar altor medicamente psihotrope, această reacție adversă nu pare să fi fost dependentă de doză și nu a fost corelată cu durata tratamentului.

Hiperprolactinemie

Similar altor medicamente antagoniste ale receptorilor dopaminergici D₂, ziprasidona poate crește concentrațiile plasmatiche ale prolactinei. Valorile crescute de prolactină determină tulburări cum sunt galactoree, amenoree, ginecomastie și impotență. Hiperprolactinemia persistentă asociată cu hipogonadism poate duce la scăderea densității osoase.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii comparative de farmacocinetică și farmacodinamie între ziprasidonă și alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Nu poate fi exclus efectul aditiv al tratamentului concomitent cu ziprasidonă și aceste medicamente, de aceea, ziprasidona nu trebuie administrată concomitent cu medicamentele care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmicele de clasă IA și III, trioxid de arsenic, halofantrină, acetat de levometadil, mesoridazină, tioridazină, pimozid, sparfloxacină, gatifloxacină, moxifloxacină, mesilat de dolasetron, meflochină, sertindol sau cisaprid (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

La copii nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu ziprasidonă și alte medicamente.

Medicamente cu acțiune asupra SNC/alcool etilic

Datorită efectului principal al ziprasidonei, se recomandă precauție în cazul când se administrează concomitent cu alte medicamente cu acțiune centrală și alcool etilic.

Efectul ziprasidonei asupra altor medicamente

Un studiu *in vivo* cu dextrometorfan nu a arătat o inhibare semnificativă a enzimei CYP2D6 la concentrații plasmatiche cu 50% mai scăzute, în comparație cu cele obținute după administrarea ziprasidonei în doze de 40 mg de două ori pe zi. Datele *in vitro* indică faptul că ziprasidona poate determina inhibarea ușoară a enzimelor CYP2D6 și CYP3A4. Totuși este puțin probabil ca ziprasidona să determine efecte clinice semnificative asupra farmacocineticii medicamentelor metabolizate prin intermediul acestor izoenzime ale sistemului citocrom P450.

Contraceptive orale – utilizarea ziprasidonei nu a determinat modificări semnificative ale farmacocineticii estrogenului (etinil estradiol, un substrat al CYP3A4) sau progesteronului din compoziția acestor contraceptive orale.

Litiu – administrarea concomitentă a ziprasidonei nu a avut efecte asupra parametrilor farmacocinetici ai litiului.

Deoarece ziprasidona și litiul sunt asociate cu apariția de modificări ale conducerii intracardiace, administrarea lor concomitentă poate prezenta riscul unor interacțiuni farmacodinamice, inclusiv aritmii; cu toate acestea, în studiile clinice controlate, asocierea ziprasidonei cu litiul nu a prezentat un risc clinic crescut, comparativ cu utilizarea litiului în monoterapie.

Există date limitate cu privire la administrarea concomitentă cu stabilizatoare ale dispoziției, cum este carbamazepina.

Interacțiunea farmacocinetică în cazul asocierii ziprasidonei cu valproatul este puțin probabilă, deoarece nu există căi metabolice comune ambelor medicamente. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de ziprasidonă și valproat a demonstrat că valorile medii ale concentrațiilor de valproat s-au încadrat în valori terapeutice comparative cu administrarea concomitentă de valproat și placebo.

Efectul altor medicamente asupra ziprasidonei

Ketoconazolul (400 mg/zi), inhibitor al CYP3A4, care inhibă, de asemenea, p-gp, a crescut concentrațiile plasmatiche ale ziprasidonei cu < 40%. La T_{max} anticipat al ziprasidonei, concentrațiile plasmatiche de S-metil-dihidroziprasidonă au crescut cu 55% și pentru ziprasidonă sulfoxid, cu 8%. Nu a fost observată o prelungire adițională a QTc. Modificările farmacocinetice datorate administrării concomitente a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 nu sunt, probabil, semnificative, de aceea nu este necesară ajustarea dozelor. Datele *in vitro* și rezultatele studiilor la animale sugerează faptul că ziprasidona constituie substrat al P-glicoproteinei (p-gp). Importanța acestui fapt *in vivo* la om rămâne necunoscută. Deoarece este substrat al izoenzimei CYP3A4 iar inducția CYP3A4 și P-gp este relaționată, administrarea concomitentă cu inductori ai CYP3A4 și p-gp, cum sunt rifampicina și sunătoarea poate determina scăderea concentrațiilor plasmatiche ale ziprasidonei.

Tratamentul cu carbamazepină la doze de 200 mg de două ori pe zi pentru o perioadă de 21 zile a determinat o scădere cu aproximativ 35% a expunerii la ziprasidonă.

Antiacide – doze multiple de antiacide care conțin aluminiu și magneziu sau cimetidină nu prezintă efecte clinice semnificative asupra farmacocineticii ziprasidonei dacă sunt administrate în timpul mesei.

Medicamentele serotoninergice

În cazuri izolate, s-a raportat apariția unui sindrom serotoninergic în asociere temporală cu tratamentul cu ziprasidonă administrat concomitent cu alt medicament serotoninergic, cum sunt ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, (vezi pct. 4.8). Manifestările sindromului serotoninergic pot fi confuzie, agitație, hipertermie, hipersudorație, ataxie, hiperreflexie, mioclonie și diaree.

Legarea de proteinele plasmatiche

Ziprasidona se leagă puternic de proteinele plasmatiche. *In vitro* legarea ziprasidonei de proteinele plasmatiche nu a fost afectată de administrarea warfarinei sau propranololului, medicamente cu legare extensivă de proteinele plasmatiche și nici ziprasidona nu afectează legarea acestora de proteinele plasmatiche la om. De aceea, potențialul de interacțiune medicamentoasă prin dislocarea ziprasidonei este puțin probabil.

4.6 Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au arătat prezența unor efecte nocive asupra procesului de reproducere, la doze asociate toxicității materne și/sau sedării. Nu a fost evidențiată teratogenitatea (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu au fost efectuate studii la femei gravide. Deoarece la om experiența clinică este limitată, administrarea ziprasidonei nu este recomandată în timpul sarcinii, decât dacă beneficiul preconizat pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Administrarea antipsihoticelor

La nou născuții expuși la medicație antipsihotică (inclusiv ziprasidonă) în trimestrul al III-lea de sarcină, pot apărea reacții adverse, inclusiv reacții extrapiramidale și/sau simptome de întrerupere, care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat simptome precum agitație, hipertonie musculară, hipotonie musculară, tremor, somnolență, tulburări respiratorii și dificultăți de alimentație.

În consecință, nou născuții trebuie monitorizați cu atenție. Zypsila nu trebuie administrată în

timpul sarcinii decât în cazuri de urgență. Dacă în timpul sarcinii este necesară întreruperea tratamentului, aceasta nu trebuie efectuată brusc.

Alăptarea

Nu există studii adecvate și bine controlate privind expunerea la ziprasidonă la femeile care alăptează. Un singur raport de caz a arătat că ziprasidona a fost detectabilă în laptele matern. Dacă urmează tratament cu ziprasidonă, pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze. Dacă tratamentul este necesar, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Nu există studii adecvate și bine controlate privind expunerea la ziprasidonă la femei și bărbați.

Contracepția - Femeile de vârstă fertilă cărora li se prescrie ziprasidonă trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive adecvate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ziprasidona poate produce somnolență și poate influența capacitatea de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Pacienții care doresc să conducă vehicule sau să folosească utilaje trebuie atenționați în consecință.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice, ziprasidona a fost administrată pe cale orală (vezi pct. 5.1) la aproximativ 6 500 pacienți adulți. Reacțiile adverse cele mai frecvente în studiile pentru schizofrenie au fost insomnia, somnolența, cefaleea și agitația.

În studiile clinice pentru mania din tulburarea bipolară cele mai frecvente reacții adverse au fost sedare, cefaleea și somnolența.

Tabelul următor conține reacțiile adverse cumulate din cadrul studiilor controlate pentru schizofrenie și mania din tulburarea bipolară.

Reacțiile adverse sunt clasificate în următoarele grupe, în funcție de frecvența de apariție ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$), rare ($< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente). Reacțiile adverse descrise mai jos pot fi de asemenea asociate și cu bolile asociate și/sau tratamentul medicamentos asociat.

Sisteme de organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ la $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente)
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Reacție anafilactică	
Infecții și infestări		Rinită			
Tulburări hematologice și limfatice				Limfopenie, eozinofilie	
Tulburări endocrine			Hiperprolactinemie		

Sisteme de organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 la < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1 000 la < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 la < 1/1 000	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente)
Tulburări metabolice și de nutriție			Creșterea apetitului alimentar	Hipocalcemie	
Tulburări psihice	Insomnie	Manie, agitație, anxietate	Atac de panică, coșmaruri, nervozitate, simptome depresive, scăderea libidoului	Hipomanie, bradifrenie, anorgasmie, alexitimie	
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, cefalee	Distonie, sindrom extrapiramidal, parkinsonism, diskinezie tardivă, diskinezie, hipertonie, akatizie, tremor, amețeli, sedare	Sincopă, crize de grand mal, ataxie, akinezie, sindrom al picioarelor neliniștite, tulburări de mers, hipersalivație, parestezie, hipoestezie, dizartrie, tulburări de atenție, hipersomnie, letargie	Sindrom neuroleptic malign, sindrom serotoninic, facies flasc, pareză,	
Tulburări oculare		Vedere încețoșată, tulburări de vedere	Criză oculogiră, fotofobie, xeroftalmie	Ambliopie, prurit ocular	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij, tinitus, durere la nivelul urechii		
Tulburări cardiace		Tahicardie	Palpitații	Torsada vârfurilor	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Criză hipertensivă, hipotensiune ortostatică, hipotensiune arterială	hipertensiune sistolică, hipertensiune diastolică, tensiune arterială variabilă	Tromboembolismul venos
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Senzație de constricție faringiană, dispnee, durere orofaringiană	Laringospasm, sughiț	

Sisteme de organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 la < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1 000 la < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 la < 1/1 000	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente)
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături, diaree, greață, constipație, hipersalivație, xerostomie, dispepsie	Disfagie, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, disconfort abdominal, tulburări la nivelul limbii, flatulență	Scaune moi	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Urticarie, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, acnee, alopecie	Reacție iatrogenă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), psoriazis, angioedem, dermatită alergică, edem facial, eritem, erupție cutanată tranzitorie papulară, iritație cutanată	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Rigiditate musculară	Torticolis, spasme musculare, durere la nivelul extremităților, disconfort musculoscheletic, redoare articulară	Trismus	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Incontinență urinară, disurie	Retenție urinară, enurezis	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				Sindrom neonatal de întrerupere la medicamente	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Disfuncție sexuală masculină	Galactoree, ginecomastie, amenoree	Priapism, erecție prelungită, disfuncție erectilă	
Tulburări generale și la nivelul		Pirexie, durere,	Disconfort toracic, sete	Senzație de căldură	

Sisteme de organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 la < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1 000 la < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 la < 1/1 000	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente)
locului de administrare		astenie, fatigabilitate			
Investigații diagnostice		Scădere a greutateii corporale, creșterea a greutateii corporale	QT prelungit, teste anormale ale funcției hepatice	Creșterea LDH	

În studiile clinice de scurtă și de lungă durată cu ziprasidonă în tratamentul schizofreniei și al maniei din tulburarea bipolară, incidența convulsiilor tonico-clonice și a hipotensiunii arteriale a fost mai puțin frecventă, apărând la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu ziprasidonă.

Ziprasidona produce prelungirea ușoară până la moderată a intervalului QT, în funcție de doză (vezi pct. 5.1). În studiile clinice asupra schizofreniei, a fost observată o creștere de 30 - 60 msec la 12,3% (976/7 941) din înregistrările ECG din grupul pacienților tratați cu ziprasidonă, și la 7,5% (73/975) din înregistrările ECG din grupul pacienților tratați cu placebo. O prelungire de > 60 msec a fost observată la 1,6% (128/7 941) și 1,2% (12/975) din înregistrările ECG în grupul pacienților tratat cu ziprasidonă, respectiv în cel tratat cu placebo. Incidența prelungirii intervalului QTc de peste 500 msec s-a înregistrat la 3 cazuri dintr-un total de 3 266 (0,1%) de pacienți din grupul tratat cu ziprasidonă și la 1 pacient dintr-un total de 538 (0,2%) pacienți tratați cu placebo. În studiile clinice asupra maniei din tulburarea bipolară au fost observate rezultate comparabile.

În tratamentul de întreținere al schizofreniei pe timp îndelungat, concentrațiile prolactinei la pacienții tratați cu ziprasidonă au fost uneori crescute, dar, la majoritatea pacienților, au revenit în limite normale fără întreruperea tratamentului. În plus, manifestările clinice potențiale (de exemplu ginecomastia și mărirea sânilor) au fost rare.

Copii și adolescenți cu episoade maniacale din tulburarea bipolară și adolescenți cu schizofrenie

Într-un studiu clinic placebo-controlat, reacțiile adverse cele mai frecvent raportate (cu o frecvență de >10%) au fost sedare, somnolență, cefalee, fatigabilitate, greață și amețeli. Într-un studiu privitor la schizofrenie, controlat cu placebo (la pacienți cu vârsta de 13-17 ani), cele mai frecvente reacții adverse (raportate cu o frecvență > 10%) au fost somnolența și tulburările extrapiramidale. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la acești pacienți au fost, în general, similare acelor apărute la pacienții adulți cu tulburare bipolară sau schizofrenie tratați cu ziprasidonă.

În studiile clinice la copiii cu tulburare bipolară și schizofrenie, utilizarea ziprasidonei a fost asociată cu o prelungire dependentă de doză a intervalului QT, de intensitate ușoară până la moderată, similară cu cea observată la populația adultă. În studiile clinice placebo-controlate la copiii cu tulburare bipolară nu au fost raportate episoade de convulsii tonico-clonice și hipotensiune arterială.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

4.9 Supradozaj

Experiența în supradozajul cu ziprasidonă este limitată. Într-un caz confirmat, cea mai mare doză de ziprasidonă administrată a fost de 12 800 mg. În acest caz au fost raportate simptome extrapiramidale și un interval QTc de 446 msec (fără sechele cardiace). În general, cele mai frecvente simptome raportate după un supradozaj sunt simptomele extrapiramidale, somnolență, tremor și anxietate. Posibilitatea reducerii stării de alertă, convulsiile sau reacțiile distonice ale capului și gâtului, care apar în urma supradozajului, pot determina un risc de aspirație, în cazul în care se încearcă provocarea vărsăturilor. Monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat și va include monitorizare ECG continuă, pentru detecția unor posibile aritmii. Pentru ziprasidonă nu există antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, derivați de indol, codul ATC: N05AE04.

Macanism de acțiune

Ziprasidona prezintă o afinitate crescută pentru receptorii dopaminergici de tip 2 (D₂) și o afinitate substanțial mai crescută pentru receptorii serotoninergici de tip 2_A (5HT_{2A}). Blocarea receptorilor, evaluată prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET), la 12 ore de la administrarea unei doze unice de 40 mg, a fost de peste 80% pentru receptorii serotoninergici de tip 2_A și de peste 50% pentru cei dopaminergici D₂. Ziprasidona interacționează de asemenea și cu receptorii serotoninergici 5HT_{2C}, 5HT_{1D} și 5HT_{1A}, afinitatea pentru acești receptori fiind egală sau chiar mai mare decât pentru cei dopaminergici D₂. Ziprasidona prezintă o afinitate moderată pentru transportorii neuronali ai serotoninei și norepinefrinei. Ziprasidona demonstrează o afinitate moderată pentru receptorii histaminici H (1) și alfa (1). Ziprasidona prezintă o afinitate neglijabilă pentru receptorii muscarinici M(1).

S-a demonstrat că ziprasidona este antagonist al receptorilor serotoninergici de tip 2A (5HT_{2A}) și dopaminergici de tip 2 (D₂). S-a sugerat că activitatea terapeutică este, în parte, mediată prin combinarea activităților antagoniste. Ziprasidona este și un antagonist potent al receptorilor 5HT_{2C} și 5HT_{1D}, un agonist potent al receptorilor 5HT_{1A} și inhibă recaptarea neuronală a norepinefrinei și serotoninei.

Eficacitate și siguranță clinică

Schizofrenie

Într-un studiu clinic de 52 săptămâni, ziprasidona s-a dovedit eficace în menținerea ameliorării clinice în terapia de întreținere la pacienții care au avut un răspuns clinic la tratamentul inițial: nu s-a observat o relație clară a raportului doză-răspuns clinic în grupurile de tratament cu ziprasidonă. În acest studiu, care a inclus pacienți cu simptome pozitive și negative, eficacitatea ziprasidonei a fost demonstrată atât pentru simptomele pozitive, cât și pentru simptomele negative.

Incidența creșterii în greutate corporală, raportată ca eveniment advers în studiile pe termen scurt (4-6 săptămâni) asupra schizofreniei, a fost scăzută și identică la pacienții din grupul tratat cu ziprasidonă și cel tratat cu placebo (ambele cu valori de 0,4%). Într-un studiu de un an, placebo-controlat, la pacienții tratați cu ziprasidonă a fost observată o valoare medie a pierderii în greutate de 1-3 kg, comparativ cu o pierdere medie în greutate de 3 kg la pacienții tratați cu placebo.

Într-un studiu dublu-orb, comparativ, asupra schizofreniei, au fost determinați parametri metabolici, incluzând greutatea corporală și valorile concentrațiilor insulinei în perioada de post, colesterolul total și trigliceridele, precum și indexul rezistenței la insulină (IR). La pacienții tratați cu ziprasidonă nu au fost observate modificări semnificative față de valorile bazale la niciunul dintre acești parametri metabolici.

Rezultatele unui mare studiu de siguranță de fază IV

Un studiu randomizat efectuat după punerea pe piață a medicamentului la 18 239 pacienți cu schizofrenie, cu o perioadă de urmărire observațională de 1 an a fost efectuat cu scopul de a determina dacă efectul utilizării ziprasidonei asupra intervalului QTc este asociat cu creșterea riscului mortalității non-suicidale. Acest studiu, efectuat în condiții nerestrictive ale unui tratament clinic obișnuit, a arătat că nu există vreo diferență în ceea ce privește rata mortalității generale non-suicidale în cazul tratamentului cu ziprasidonă comparativ cu tratamentul cu olanzapină (obiectiv final primar). De asemenea, studiul nu a evidențiat diferențe în obiectivele finale secundare de mortalitate generală, mortalitate suicidală, mortalitate prin deces subit; totuși, în grupul pacienților tratați cu ziprasidonă a fost observată o creștere numerică nesemnificativă a incidenței mortalității cardiovasculare. De asemenea, în grupul pacienților tratați cu ziprasidonă a fost observată o creștere clinic semnificativă a duratei spitalizării generale, în special datorită creșterii numărului spitalizărilor de cauză psihică.

Mania din tulburarea bipolară

Eficacitatea ziprasidonei în manie la adulți a fost stabilită în două studii placebo controlate, dublu-orb, cu o durată de 3 săptămâni, care au comparat ziprasidona cu placebo, precum și printr-un studiu dublu-orb, cu o durată de 12 săptămâni, în care a fost comparată ziprasidona cu haloperidol și placebo. Aceste studii au inclus aproximativ 850 pacienții care au întrunit criteriile DSM-IV pentru tulburarea bipolară de gradul I, cu un episod maniacal acut sau mixt, cu sau fără caracteristici psihotice. În aceste studii, în starea inițială, caracteristicile psihotice au fost prezente la 49,7%, 34,7% sau 34,9% din cazuri. Eficacitatea a fost stabilită prin utilizarea Mania Rating Scale/Scala de Evaluare a Maniei (MRS). În aceste studii, Clinical Global Impression-Severity Scale/Scala de Evaluare a Impresiei Clinice Globale-Severitate (CGI-S) a fost fie o variabilă primară asociată, fie secundară. Tratamentul cu ziprasidonă (40-80 mg de două ori pe zi, în doză medie de 120 mg) a produs ameliorări statistice semnificative mai importante ale scorurilor MRS și CGI-S la data ultimei vizite (la 3 săptămâni), comparativ cu placebo. În studiul de 12 săptămâni, tratamentul cu haloperidol (în doză zilnică medie de 16 mg) a determinat o reducere semnificativ mai mare a scorurilor MRS, comparativ cu ziprasidona (în doză zilnică medie de 121 mg). Ziprasidona a demonstrat o eficacitate comparabilă cu a haloperidolului în ceea ce privește proporția pacienților la care a fost menținut răspunsul clinic la tratament în perioada săptămâna 3 - săptămâna 12.

Copii și adolescenți

Eficacitatea ziprasidonei în tratamentul tulburării bipolare de gradul I la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani a fost evaluată într-un studiu de 4 săptămâni, placebo-controlat (n=237) la pacienți spitalizați sau în ambulatoriu, care au întrunit criteriile DSM-IV pentru tulburare bipolară de gradul I cu episoade maniacale sau mixte, cu sau fără componente psihotice și care au prezentat un scor bazal Y-MRS de ≥ 17 . În acest studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat a fost comparată administrarea unor doze flexibile orale de ziprasidonă (80-160 mg pe zi (40-80 mg de două ori pe zi) administrate în două prize zilnice la pacienții cu greutate corporală de ≥ 45 kg; 40-80 mg pe zi (20-40 mg de două ori pe zi) la pacienți cu greutate corporală de < 45 kg) comparativ cu grupul pacienților tratați cu placebo. Ziprasidona a fost administrată în doză unică de 20 mg în prima zi de tratament, apoi doza a fost crescută într-un interval de 1 până la 2 săptămâni, administrată în două prize, până la un interval de dozare țintă de 120 mg până la 160 mg pe zi la pacienții cu greutate corporală de ≥ 45 kg, sau 60 mg până la 80 mg pe zi la pacienții cu greutate corporală de < 45 kg. A fost utilizat un dozaj asimetric, cu doze matinale cu 20 mg până la 40 mg mai scăzute decât dozele administrate seara. Efectul ziprasidonei s-a dovedit superior celui din grupul tratat cu placebo în modificarea scorului total Y-MRS de la valorile bazale într-un interval de 4 săptămâni. În acest studiu clinic, dozele zilnice medii administrate au fost de 119 mg la pacienții cu greutate corporală de ≥ 45 kg și, respectiv, de 69 mg la pacienții cu greutate corporală de < 45 kg.

Manie bipolară

Siguranța administrării ziprasidonei a fost evaluată în cadrul unor studii clinice cu administrare de doze multiple la 237 copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani cu tulburare bipolară cu episoade de manie; un număr total de 31 pacienți copii cu tulburare bipolară de gradul I au fost tratați cu doze orale de ziprasidonă o perioadă de cel puțin 180 zile.

Într-un studiu clinic de 4 săptămâni la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani cu tulburare bipolară cu episoade de manie, nu au fost observate diferențe între grupurile de pacienți tratați cu ziprasidonă sau placebo în ceea ce privește modificarea parametrilor medii al greutății corporale, glicemiei, concentrațiilor colesterolului total, LDL colesterolului sau trigliceridemieii.

Nu au fost efectuate studii dublu-orb pe termen îndelungat pentru evaluarea eficacității și tolerabilității ziprasidonei la copii și adolescenți.

Nu există studii pe termen lung care să investigheze eficacitatea ziprasidonei în prevenția recurenței simptomelor maniaco-depresive.

Schizofrenie

Programul de schizofrenie pediatrică a fost un studiu clinic controlat cu placebo pe termen scurt, de 6 săptămâni, urmat de un studiu de extensie deschis de 26 de săptămâni, care a fost conceput pentru a furniza informații despre eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea ziprasidonei administrată oral (40-80 mg de două ori pe zi, în timpul mesei) în timpul administrării sale pe termen lung la subiecții adolescenți cu schizofrenie, cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani (inclusiv). Studiul pediatric cu ziprasidonă în schizofrenie a fost încheiat din cauza lipsei de eficacitate (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de doze multiple de ziprasidonă în timpul mesei, concentrațiile plasmatice maxime apar în mod obișnuit la 6 - 8 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a unei doze de 20 mg este de 60% în administrarea cu alimentele. Studiile farmacocinetice au demonstrat că biodisponibilitatea ziprasidonei crește până la 100% în prezența alimentelor. De aceea, se recomandă ca ziprasidona să fie administrată împreună cu alimentele.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 1,1 l/kg. Ziprasidona se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 99%.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatic prin eliminare mediu al ziprasidonei, după administrare orală, este de 6,6 ore. Concentrațiile plasmatice stabile sunt atinse în 1-3 zile. Clearance-ul mediu al ziprasidonei administrată intravenos este de 5 ml/min/kg. Aproximativ 20% din doza administrată este excretată prin urină, iar aproximativ 66% este eliminată prin fecale.

Ziprasidona demonstrează o cinetică lineară în intervalul de dozare terapeutic de 40 - 80 mg, de două ori pe zi, administrată în timpul mesei.

Ziprasidona este metabolizată extensiv după administrare orală, numai o cantitate mică de ziprasidonă fiind excretată sub formă nemodificată prin urină (<1%) sau fecale (<4%). Se presupune că ziprasidona este metabolizată în principal prin trei căi metabolice, din care rezultă patru metaboliți plasmatici importanți, sulfoxid de benzisotiazol piperazină (BITP), sulfonă BITP, ziprasidonă sulfoxid și S-metil-dihidroziprasidonă. Ziprasidona nemodificată reprezintă aproximativ 44% din întreaga cantitate plasmatică.

Ziprasidona este metabolizată în principal de două căi: reducere și metilare, pentru a genera S-metil dihidroziprasidona, care reprezintă aproximativ două treimi din rezultatul metabolizării, și prin calea oxidativă, responsabilă pentru cealaltă treime. Studiile *in vitro* care utilizează fracții subcelulare hepatice umane indică faptul că S-metil-dihidroziprasidonă este generat în două etape. Aceste studii arată că primul pas este mediat în principal prin reducerea chimică de către glutatation, precum și prin

reducere enzimatică, de către aldehidoxidază. Al doilea pas este cel de metilare mediat de tiol-metiltransferază. Studiile *in vitro* indică faptul că enzima CYP3A4 a sistemului citocrom P450 are o contribuție majoră în cadrul metabolismului oxidativ al ziprasidonei, împreună cu o contribuție minoră a enzimei CYP1A2.

La testele *in vitro*, ziprasidona, S-metil-dihidroziprasidona și sulfoxidul de ziprasidonă au prezentat proprietăți care pot explica efectul de prelungire a intervalului QTc. S-metil-dihidroziprasidona este eliminată în principal în fecale prin excreție biliară, la care se adaugă contribuția minoră a metabolismului oxidativ, catalizat de CYP3A4. Sulfoxidul de ziprasidonă este eliminat prin excreție renală și suferă metabolizare secundară, catalizat de CYP3A4.

Grupe speciale de pacienți

Screening-ul farmacocineticii la pacienți nu a demonstrat diferențe semnificative între fumători și nefumători.

În farmacocinetica ziprasidonei nu s-au observat diferențe clinice semnificative în funcție de vârstă sau sex. Farmacocinetica ziprasidonei la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani a fost similară celei de la adulți, luând în considerare corecția parametrului greutate corporală.

După administrarea ziprasidonei la pacienți cu grade variate de insuficiență renală, nu s-a înregistrat o creștere progresivă a expunerii la ziprasidonă, ceea ce confirmă contribuția redusă a clearance-ului renal la clearance-ul general. Expunerile la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 30-60 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei între 10-29 ml/min) și severă (care necesită dializă) au fost de 146%, 87% și 75% din procentele subiecților sănătoși (clearance-ul creatininei > 70 ml/min) după administrarea unei doze orale de 20 mg, de două ori pe zi, timp de 7 zile. Nu se știe dacă, la acești pacienți, concentrațiile plasmatice ale metaboliților sunt crescute.

În insuficiența hepatică ușoară până la moderată (Child Pugh A sau B) provocată de ciroză, concentrațiile plasmatice după administrare orală au fost cu 30% mai mari, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de două ori mai lung decât la pacienții normali. Efectul insuficienței hepatice asupra concentrațiilor plasmatice ale metaboliților este necunoscut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat vreun risc semnificativ pentru om, așa cum reiese din studiile convenționale de siguranță farmacologică, genotoxicitate și potențial carcinogenic. În studiile asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri, ziprasidona nu a prezentat semne de teratogenitate. Efecte nocive asupra fertilității și scăderea greutății corporale a puilor au fost observate la doze ce determină și semne de toxicitate maternă, cum ar fi scăderea greutății corporale. La concentrații materne considerate prin extrapolare la nivelul concentrațiilor maxime la om în doze terapeutice, la descendenți s-a înregistrat creșterea mortalității perinatale și întârzierea dezvoltării funcționale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Amidon din porumb pregelatinizat
Povidonă K-25
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei:

Dioxid de titan (E171)
Gelatină
Indigotină (E132)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (PVC/PVDC-Al): cutie a 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 și 100 capsule (10 sau 14 capsule în fiecare blister).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6430/2014/01-02-03-04-05-06-07-08-09

6431/2014/01-02-03-04-05-06-07-08-09

6432/2014/01-02-03-04-05-06-07-08-09

6433/2014/01-02-03-04-05-06-07-08-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023