

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zypsilan 20 mg tvrdé tobolky
Zypsilan 40 mg tvrdé tobolky
Zypsilan 60 mg tvrdé tobolky
Zypsilan 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zypsilan 20 mg:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ziprasidonum 20 mg ve formě ziprasidoni hydrogensulfas dihydricus.

Zypsilan 40 mg:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ziprasidonum 40 mg ve formě ziprasidoni hydrogensulfas dihydricus.

Zypsilan 60 mg:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ziprasidonum 60 mg ve formě ziprasidoni hydrogensulfas dihydricus.

Zypsilan 80 mg:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ziprasidonum 80 mg ve formě ziprasidoni hydrogensulfas dihydricus.

Pomocná látka se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdé tobolky 20 mg:

Vrchní část tobolky je pastelově zelená, spodní část je bílá. Tobolka obsahuje narůžovělý až nahnědlý prášek.

Tvrdé tobolky 40 mg:

Vrchní část tobolky je tmavě zelená, spodní část je pastelově zelená. Tobolka obsahuje narůžovělý až nahnědlý prášek.

Tvrdé tobolky 60 mg:

Vrchní část tobolky je tmavě zelená, spodní část je bílá. Tobolka obsahuje narůžovělý až nahnědlý prášek.

Tvrdé tobolky 80 mg:

Vrchní část tobolky je pastelově zelená, spodní část je bílá. Tobolka obsahuje narůžovělý až nahnědlý 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

Dávkování

Dospělí

Dávka doporučená při akutní léčbě schizofrenie a manické fáze bipolární poruchy je 40 mg dvakrát denně užívaná při jídle. Denní dávkování se poté může upravit na základě individuálního klinického stavu až do maximální dávky 80 mg dvakrát denně. V indikovaných případech lze maximální doporučené dávky dosáhnout již ve třetím dnu léčby.

Je zvláště důležité nepřekračovat maximální dávku, neboť bezpečnostní profil dávek nad 160 mg/den nebyl potvrzen a podávání ziprasidonu je spojováno s prodloužením intervalu QT, které je závislé na dávce (viz body 4.3 a 4.4).

Při udržovací léčbě mají pacienti se schizofrenií dostávat nejnižší účinnou dávku ziprasidonu; v mnoha případech postačuje dávka 20 mg dvakrát denně.

Starší osoby

Nižší zahajovací dávka není rutinně indikována, avšak má být zvažena u osob starších 65 let, pokud to odůvodňuje klinický stav.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater mají být zvaženy nižší dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bipolární mánie:

Doporučená dávka při léčbě akutní bipolární mánie 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 zjišťována (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

- Známá hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé prodloužení intervalu QT.
- Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT.
- Nedávný akutní infarkt myokardu.
- Nekompenzované srdeční selhání.
- Arytmie léčené antiarytmickými léčivými přípravky třídy IA a III.
- Souběžná léčba léčivými přípravky, které prodlužují interval QT, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, oxid arsenitý, halofantrin, 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

Je třeba zajistit anamnézu včetně vyhodnocení rodinné anamnézy a somatické vyšetření pro identifikaci pacientů, kterým se léčba ziprasidonem nedoporučuje (viz bod 4.3).

Interval QT

Ziprasidon způsobuje lehké až středně těžké na dávce závislé prodloužení intervalu QT (viz bod 4.8 a 5.1). Ziprasidon se nemá podávat spolu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT (viz body 4.3 a 4.5). Opatrnost se doporučuje u pacientů s těžkou bradykardií. Poruchy elektrolytů, jako je hypokalemie a hypomagnesemie, zvyšují riziko maligních arytmí a mají být před zahájením léčby ziprasidonem korigovány. Pokud se léčí pacient se stabilním srdečním onemocněním, je třeba před zahájením léčby uvážit vyšetření EKG.

Pokud se vyskytnou srdeční symptomy, jako jsou palpitace, vertigo, synkopa nebo záchvaty, potom je třeba vzít v úvahu možnost maligní srdeční arytmie a provést vyšetření srdce včetně EKG. Pokud je interval QTc delší než 500 ms, potom se doporučuje zastavení léčby (viz bod 4.3).

Po uvedení na trh se u pacientů s více současnými rizikovými faktory, kteří užívali ziprasidon, vzácně vyskytly *torsades de pointes*.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ziprasidonu v léčbě schizofrenie nebyla u dětí a dospívajících stanovena (viz bod 5.1).

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je vzácný, avšak potenciálně fatální syndrom, který byl uváděn v souvislosti s podáváním antipsychotických léčivých přípravků včetně ziprasidonu. K potlačení NMS je třeba okamžitě přerušit podávání všech antipsychotických léčivých přípravků.

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 Stevensův-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 ziprasidonem.

Tardivní dyskineze

Existuje možnost, že ziprasidon způsobí po dlouhodobé léčbě tardivní dyskinezi nebo jiné tardivní extrapyramidové syndromy. Pacienti s bipolární poruchou jsou zvláště náchylní, pokud jde o tuto skupinu symptomů. Dochází k nim častěji s prodlužující se léčbou a s rostoucím věkem. Pokud se

vyskytnou známky a symptomy tardivní dyskineze, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení podávání 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

U pacientů s anamnézou záchvatů se doporučuje opatrnost.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je nedostatek zkušeností a v této skupině má být ziprasidon užíván s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Zvýšené riziko cerebrovaskulárních příhod u populace s demencí

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích zaměřených na populaci s demencí bylo při léčbě některými atypickými antipsychotiky pozorováno zhruba trojnásobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních příhod. Mechanismus vzniku tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani pro jiná antipsychotika nebo jiné populace pacientů. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro cévní mozkové příhody se má ziprasidon užívat 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.

Ziprasidon není určen k léčbě poruch chování způsobených demencí.

Žilní tromboembolismus

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

Priapismus

V souvislosti s užíváním antipsychotik včetně ziprasidonu byly hlášeny případy priapismu. 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 hypogonadismem, může dojít až k poklesu hustoty kostí.

Laktosa

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické a farmakodynamické studie interakcí mezi ziprasidonem a jinými léčivými přípravky, které prodlužují interval QT, nebyly prováděny. Aditivní účinek ziprasidonu a těchto léčivých přípravků nelze vyloučit, proto nemá být ziprasidon podáván spolu s léčivými přípravky, které prodlužují interval QT, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, oxid arsenitý, halofantrin, levacetilmethadol, mesoridazin,

thioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetron-mesylát, meflochin, sertindol nebo cisaprid (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

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

Léky ovlivňující CNS/alkohol

Vzhledem k primárním účinkům ziprasidonu se vyžaduje opatrnost, pokud je užíván v kombinaci s jinými léčivými přípravky s účinkem na centrální nervovou soustavu a alkoholem.

Účinek ziprasidonu na jiné léčivé přípravky

In vivo studie s dextromethorfanem neprokázala významnou inhibici CYP2D6 při plazmatických koncentracích nižších o 50 %, než které byly zjištěny po podání 40 mg ziprasidonu dvakrát denně. *In vitro* data naznačují, že ziprasidon může 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 (ethinylestradiol, substrátu CYP3A4) nebo složek progesteronu.

Lithium - souběžné podávání lithia se ziprasidonem nemělo žádný účinek na farmakokinetiku lithia.

Jelikož ziprasidon a lithium jsou spojeny se změnami přenosu 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 ziprasidonu samotného.

O souběžné medikaci spolu se stabilizátorem nálady karbamazepinem jsou k dispozici omezené údaje.

Farmakokinetická interakce ziprasidonu s valproátem není pravděpodobná z důvodu neexistující společné metabolické cesty obou přípravků. V klinické studii u pacientů se při souběžném podání ziprasidonu s valproátem ukázalo, že průměrné koncentrace valproátu jsou v terapeutickém rozmezí v porovnání s valproátem podávaným s placebem.

Účinek jiných léčivých přípravků na ziprasidon

Ketokonazol (400 mg/den), 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 souběžného 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, může 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 dvakrát denně po dobu 21 dnů způsobovala snížení hladiny ziprasidonu přibližně o 35 %.

Antacida – opakované dávky antacid obsahujících hliník a hořčík nebo cimetidin neměly klinicky významný účinek na farmakokinetiku ziprasidonu u nasycených pacientů.

Serotonergní léčivé přípravky

Objevily se jednotlivé případy serotoninového syndromu, časově spojených s užíváním ziprasidonu v kombinaci s jinými serotonergními léčivými přípravky, jako jsou SSRI (viz bod 4.8). Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat zmatenost, agitovanost, horečku, pocení, ataxii, hyperreflexii, myoklonus a průjem.

Vazba na bílkoviny

Ziprasidon se silně váže na plazmatické proteiny. Vazba ziprasidonu na plazmatické proteiny *in vitro* nebyla ovlivněna ani warfarinem ani propranololem, což jsou 2 léky silně se vážající 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 ukázaly nežádoucí účinky na reprodukční proces při dávkách spojených s toxicitou pro matku a/nebo se sedativními účinky. Nebyl nalezen žádný důkaz teratogenity (viz bod 5.3).

Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie. Jelikož je zkušenost u lidí omezená, nedoporučuje se užívání ziprasidonu během těhotenství, pokud očekávaný přínos pro matku nepřeváží nad potenciálním rizikem pro plod.

Antipsychotika jako skupina

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 mají být novorozenci pečlivě monitorováni. Přípravek Zypsilan nemá být užíván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Jestliže je nutné lék během těhotenství vysadit, nesmí se tak učinit 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 používat vhodnou metodu antikoncepce.

4.7 Účinky na schopnosti řídit a obsluhovat stroje

Ziprasidon může způsobit somnolenci a může ovlivnit schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých lze předpokládat, že budou řídit vozidla nebo obsluhovat stroje, mají být náležitým způsobem poučeni.

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 sedace, bolest hlavy a somnolence.

Tabulka uvedená níže 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 $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)).

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Frekvence není známa (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			Hyperprolaktinémie		
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	Torsades de pointes	
Cévní poruchy		Hypertenze	Hypertenzní krize, ortostatická	Systolická hypertenze, diastolická hypertenze,	Žilní embolizace

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)
			hypotenze, hypotenze	nestabilní krevní tlak	
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, akné, 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	

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	Prodloužení QT na EKG, změna testů funkce jater	Zvýšení sérové laktátdehydrogenázy	

V krátkodobých a dlouhodobých klinických studiích se ziprasidonem zaměřených na schizofrenii a bipolární mánii se tonicko-klonické záchvaty a hypotenze vyskytovaly méně často, u méně než 1 % pacientů léčených ziprasidonem.

Ziprasidon způsobuje lehké až středně těžké prodloužení intervalu QT v závislosti na dávce (viz bod 5.1). V klinických studiích zaměřených na schizofrenii byl pozorován vzrůst o 30 až 60 ms u 12,3 % (976/7 941) záznamů EKG pacientů léčených ziprasidonem a u 7,5 % (73/975) záznamů EKG pacientů léčených placebem. Prodloužení o > 60 ms bylo pozorováno u 1,6 % (128/7 941) a 1,2 % (12/975) záznamů u pacientů léčených ziprasidonem respektive placebem. Výskyt prodloužení intervalu QTc nad 500 ms byl u 3 z celkem 3 266 (0,1 %) pacientů léčených ziprasidonem a u 1 z celkem 538 (0,2 %) pacientů léčených placebem. Srovnatelné nálezy byly pozorovány v klinických studiích zaměřených na bipolární mánii.

Při klinických studiích dlouhodobé udržovací léčby schizofrenie byly hladiny prolaktinu u pacientů léčených ziprasidonem občas zvýšeny, avšak u většiny pacientů se vrátily k normálním rozmezím bez přerušení léčby. Navíc byly potenciální klinické projevy (například gynekomastie a zvětšení prsů) vzácné.

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, závrať, zvracení, snížená chuť k jídlu a extrapyramidové poruchy. V placebem kontrolované studii se schizofrenii 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním, ziprasidonem jsou omezené. Největší potvrzené jednotlivé požití ziprasidonu je 12 800 mg. V tomto případě byly hlášeny extrapyramidové symptomy a délka intervalu QTc 446 ms (bez následků na srdci). Obecně se po předávkování nejčastěji uvádějí extrapyramidové symptomy, somnolence, tremor a úzkost.

Možnost otupělosti, záchvatů nebo dystonické reakce hlavy a krku po předávkování může vést k riziku aspirace při vyvolaném zvracení. Má se ihned zahájit kardiiovaskulární sledování včetně nepřetržitého sledování EKG pro detekci možných arytmií. Neexistuje žádné specifické antidotum proti ziprasidonu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Ziprasidon vykazuje vysokou afinitu k dopaminovým receptorům typu 2 (D₂) a podstatně vyšší afinitu k serotoninovým receptorům, typu 2_A (5HT_{2A}). Blokáda receptorů byla 12 hodin po podání jednorázové dávky 40 mg vyšší než 80 % pro serotoninové receptory typu 2_A a vyšší než 50 % pro receptory D₂ podle výsledků pozitronové emisní tomografie (PET). Ziprasidon rovněž interaguje se serotoninovými receptory 5HT_{2C}, 5HT_{1D} a 5HT_{1A}, kde afinity pro tato místa jsou stejné nebo vyšší než afinita pro D₂ receptor. Ziprasidon vykazuje střední afinitu k neuronovým serotoninovým a norepinefrinovým transportérům. Ziprasidon vykazuje střední afinitu k histaminovým H (1) a alfa (1) receptorům. Ziprasidon vykazuje nepatrnou aktivitu k muskarinovým M (1) receptorům.

Ukázalo se, že ziprasidon je antagonistou pro serotoninové receptory typu 2_A (5HT_{2A}) a dopaminové receptory typu 2 (D₂). Uvažuje se, že terapeutická aktivita je částečně zprostředkována touto kombinací antagonistických aktivit. Ziprasidon je rovněž vysoce účinným antagonistou receptorů 5HT_{2C} a 5HT_{1D}, vysoce účinným antagonistou receptoru 5HT_{1A} a inhibuje neuronové zpětné vychytávání norepinefrinu a serotoninu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Schizofrenie

Ve studii trvající 52 týdnů byl ziprasidon účinný při udržování klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří vykazovali počáteční odpověď na léčbu: nebyl zde jasný důkaz vztahu dávka-odpověď mezi jednotlivými skupinami pacientů užívajících ziprasidon. V této studii, která zahrnovala pacienty s pozitivními i negativními symptomy, byla účinnost ziprasidonu prokázána jak pro pozitivní, tak pro negativní symptomy.

Výskyt přírůstku tělesné hmotnosti hlášený jako nepříznivý účinek v krátkodobých (4 až 6 týdnů) studiích schizofrenie byl nízký, a to stejně u pacientů léčených ziprasidonem i placebem (v obou skupinách 0,4 %). V jednoleté studii kontrolované placebem byl pozorován medián úbytku hmotnosti 1 až 3 kg u pacientů léčených ziprasidonem a 3 kg u pacientů léčených placebem.

Ve dvojité slepé komparativní studii schizofrenie byly měřeny metabolické parametry včetně hmotnosti a hladin insulinu, celkového cholesterolu a triacylglycerolů a indexu insulinové resistance (IR) na lačno. U pacientů dostávajících ziprasidon nenastaly žádné významné změny kteréhokoliv z těchto metabolických parametrů oproti výchozím hodnotám.

Výsledky rozsáhlé peregistrační studie bezpečnosti

Cílem randomizované peregistrační studie s 18 239 pacienty trpícími schizofrenií, s navazujícím jednoletým obdobím sledování, bylo zjistit, zda je účinek ziprasidonu na QT interval 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 ziprasidonem a

olanzapinem (primární cíl). Tato studie rovněž neprokázala rozdíl v sekundárních cílech úmrtnosti ze všech příčin, úmrtnosti v důsledku sebevraždy, úmrtnosti v důsledku náhlého úmrtí; ve skupině léčené ziprasidonem však byla pozorována nevýznamná, numericky vyšší četnost kardiovaskulární mortality. Ve skupině léčené ziprasidonem byla také pozorována statisticky významně vyšší četnost hospitalizace ze všech příčin, především kvůli rozdílům v počtu psychiatrických hospitalizací.

Manická fáze bipolární poruchy

Účinnost ziprasidonu při mánii u dospělých byla zjišťována ve dvou placebem kontrolovaných, dvojitě slepých třítydenních studiích, ve kterých se srovnával ziprasidon s placebem, a v jedné dvojitě slepé dvanáctidenní studii srovnávající ziprasidon s haloperidolem a placebem. Tyto studie zahrnovaly zhruba 850 pacientů splňujících kritéria DSM-IV pro bipolární poruchu I s akutní manickou nebo smíšenou epizodou, s psychotickými znaky nebo bez nich. Výchozí přítomnost psychotických znaků v těchto studiích byla 49,7 %, 34,7 % nebo 34,9 %. Účinnost byla hodnocena s použitím stupnice Mania Rating Scale (MRS). Stupnice Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) byla buď současně použitou primární, nebo klíčovou sekundární proměnnou účinnosti v těchto studiích. Léčba ziprasidonem (40 až 80 mg 2× denně, střední denní dávka 120 mg), vedla ke statisticky významně vyššímu zlepšení skóre MRS i CGI-S při poslední návštěvě (3 týdny) ve srovnání s placebem. V uvedené 12týdenní studii léčba haloperidolem (střední denní dávka 16 mg) poskytla významně vyšší snížení skóre MRS ve srovnání se ziprasidonem (střední denní dávka 121 mg). Ziprasidon vykazoval účinnost srovnatelnou s haloperidolem ve smyslu podílu pacientů zachovávajících odpověď na léčbu od týdne 3 do týdne 12.

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

Pediatriká populace

Účinnost ziprasidonu v léčbě bipolární 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 poruchy I s manickými nebo smíšenými epizodami s psychotickými projevy nebo bez nich a měli výchozí Y-MRS skóre ≥ 17 . Tato dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie porovnávala flexibilně dávkovaný perorální ziprasidon (80–160 mg/den (40–80 mg 2× denně) rozdělený do 2 dávek u pacientů s hmotností ≥ 45 kg; 40–80 mg/den (20–40 mg 2× 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 2 denních 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.

Manická fáze bipolární poruchy

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

Ve 4týdenní studii s pediatrickými pacienty (10–17 let) s bipolární mánii nebyly mezi pacienty užívajícími ziprasidon a placebo zaznamenány rozdíly v průměrné změně tělesné hmotnosti, glykémie nalačno, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu nebo hladiny triacylglycerolů 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 2× denně] u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg; 40–80 mg/den [20–40 mg 2× 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 slepé klinické studie vyhodnocující účinnost a toleranci ziprasidonu u dětí a dospívajících.

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

Schizofrenie

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání opakovaných dávek ziprasidonu s jídlem se maximální koncentrace v krevním séru obvykle objevují 6 až 8 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost dávky 20 mg je v systémovém stavu 60 %. Farmakokinetické studie prokázaly, že se biologická dostupnost ziprasidonu zvyšuje až o 100 % přítomností potravy. Proto se doporučuje užívat ziprasidon s jídlem.

Distribuce

Distribuční objem je zhruba 1,1 litru/kg. Více než 99 % ziprasidonu je vázáno na proteiny v krevním 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 2× 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 je primárně 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 v nezměněné podobě představuje v séru zhruba 44 % z celkového množství látek souvisejících s lékem. 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 zbývající 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 souběžně enzymatickou redukcí aldehydoxidázou. 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 příspěvkem 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 pomocí biliární exkrece s menším příspěvkem metabolismu katalyzovaného CYP3A4. Ziprasidon-sulfoxid je vylučován ledvinami a sekundárně metabolizován katalyzací přes CYP3A4.

Zvláštní populace

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

Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly farmakokinetiky ziprasidonu vzhledem k věku nebo pohlaví. Farmakokinetika ziprasidonu u pediatrických pacientů ve věku 10–17 let byla podobná té u dospělých, po korekci rozdílů v tělesné hmotnosti.

Konzistentně se skutečností, že renální clearance přispívá k celkové clearance velice málo, nebyly zaznamenány žádné progresivní vzrůsty expozice ziprasidonu při podávání ziprasidonu osobám s různými stupni renální funkce. Expozice u osob s lehkou (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 10 až 29 ml/min) a těžkou poruchou funkce ledvin (vyžadující dialýzu) byly 146 %, 87 % a 75 % hodnot zjištěných u zdravých osob (clearance kreatininu > 70 ml/min) po perorálním podání 20 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů. Není známo, zda u těchto pacientů stoupají koncentrace metabolitů v krevním séru.

Při lehkém až středně těžkém zhoršení jaterní funkce (klasifikace Child Pugh A nebo B) způsobeném cirhózou byly koncentrace v krevním séru po perorálním podání o 30 % vyšší a terminální poločas byl zhruba o 2 hodiny delší než u normálních pacientů. Vliv poruchy funkce jater na koncentrace metabolitů v krevním séru není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V reprodukčních studiích u potkanů a králíků neprokazoval ziprasidon žádnou teratogenitu. Při dávkách toxických pro matku, které se projeví poklesem tělesné hmotnosti, byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu a snížení tělesné hmotnosti mláďat. Při koncentracích v krevní plazmě matky extrapolovaným k hodnotám podobným maximálním koncentracím při podávání terapeutických dávek u lidí se vyskytla zvýšená perinatální mortalita a opožděný funkční vývoj potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tobolky:

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Povidon K-25

Magnesium-stearát

Obal tobolky:

Oxid titaničitý (E171)

Želatina

Indigokarmín (E132)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al blistr: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 a 100 tvrdých tobolek v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zypsilan 20 mg : 68/127/09-C

Zypsilan 40 mg : 68/128/09-C

Zypsilan 60 mg : 68/129/09-C

Zypsilan 80 mg : 68/130/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 2. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 6. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 7. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).