

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Zeldox 40 mg kapsule  
Zeldox 60 mg kapsule  
Zeldox 80 mg kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Zeldox 40 mg kapsula sadrži 40 mg ziprasidona u obliku ziprasidonklorid hidrata.  
Jedna Zeldox 60 mg kapsula sadrži 60 mg ziprasidona u obliku ziprasidonklorid hidrata.  
Jedna Zeldox 80 mg kapsula sadrži 80 mg ziprasidona u obliku ziprasidonklorid hidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Zeldox 40 mg kapsula sadrži 87,83 mg laktoza hidrata.  
Jedna Zeldox 60 mg kapsula sadrži 131,74 mg laktoza hidrata.  
Jedna Zeldox 80 mg kapsula sadrži 175,65 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

40 mg – broj 4, plave kapsule s oznakom „Pfizer“ i ZDX 40  
60 mg – broj 3, bijele kapsule s oznakom „Pfizer“ i ZDX 60  
80 mg – broj 2, plavo/bijele kapsule s oznakom „Pfizer“ i ZDX 80

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Ziprasidon je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih.

Ziprasidon je indiciran za liječenje maničnih ili mješovitih epizoda umjerene težine u bipolarnom poremećaju u odraslih te djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina (sprječavanje epizoda bipolarnog poremećaja nije utvrđeno – vidjeti dio 5.1.).

### 4.2. Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Kod akutnog liječenja shizofrenije i bipolarne manije preporučena doza je 40 mg dva puta dnevno, a uzima se s hranom. Dnevna doza se može potom prilagoditi na temelju kliničkog statusa svakog bolesnika pojedinačno do maksimalne doze od 80 mg dva puta dnevno. Ako je to indicirano, maksimalna se doza može postići već nakon 3 dana liječenja.

*Vrlo je važno napomenuti da se ne smije prekoračiti maksimalna doza jer nije potvrđen sigurnosni profil lijeka iznad 160 mg/dan, a veličina doze ziprasidona povezuje se s produljenjem QT-intervalu (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).*

Tijekom terapije održavanja bolesnicima sa shizofrenijom potrebno je dati najnižu učinkovitu dozu ziprasidona. U mnogim slučajevima dostatna je doza od 20 mg dva puta dnevno.

### *Stariji bolesnici*

Niža početna doza uobičajeno nije indicirana, ali se treba razmotriti u osoba u dobi od 65 godina i starijih, kada je takvo što klinički opravdano.

### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2.).

### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

U bolesnika s oštećenjem jetre potrebno je razmotriti primjenu nižih doza (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

### *Pedijatrijska populacija*

#### *Bipolarna manija*

Preporučena doza, u akutnom liječenju bipolarnu manije u pedijatrijskih bolesnika (od dobi od 10 do 17 godina) je jednokratna doza od 20 mg prvog dana, s hranom. Ziprasidon se zatim treba davati s hranom u dvije odvojene dnevne doze, te se treba titrirati tijekom 1-2 tjedna do ciljnog raspona od 120 – 160 mg na dan u bolesnika tjelesne težine  $\geq 45$  kg ili do ciljnog raspona od 60 – 80 mg na dan za bolesnike tjelesne težine  $< 45$  kg. Naknadno doziranje treba prilagoditi na temelju kliničkog stanja pojedinca u rasponu od 80 – 160 mg na dan u bolesnika tjelesne težine  $\geq 45$  kg ili od 40 – 80 mg na dan u bolesnika tjelesne težine  $< 45$  kg. Asimetrično doziranje s jutarnjim dozama 20 mg ili 40 mg nižim od večernjih doza bilo je dozvoljeno u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.4., 5.1. i 5.2.).

Početna doza od 20 mg ne može se postići primjenom ovog lijeka.

Osobito je važno ne prelaziti maksimalnu dozu ovisnu o tjelesnoj težini budući da nije utvrđen sigurnosni profil iznad maksimalne doze (160 mg na dan u djece  $\geq 45$  kg i 80 mg na dan u djece  $< 45$  kg). Ziprasidon se povezuje se s produljenjem QT-intervalu ovisnim o dozi (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

### *Shizofrenija*

Sigurnost i djelotvornost primjene ziprasidona u liječenju shizofrenije u djece nije još ustanovljena (vidjeti dio 4.4. i 5.1.).

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kapsule je potrebno uzeti uz obrok i progutati cijele, bez žvakanja, lomljenja ili prethodnog otvaranja jer to može utjecati na apsorpciju lijeka.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Utvrđeno produljenje QT-intervalu. Urođeni sindrom dugog QT-intervalu. Nedavni akutni infarkt miokarda. Nekompenzirano zatajenje srca. Poremećaji srčanog ritma koji se liječe antiaritmikima skupine IA i III.

Istodobno liječenje lijekovima koji produljuju QT-intervalu poput antiaritmika skupine IA i III, arsen trioksida, halofantrina, levometadil acetata, mesoridazina, tioridazina, pimozida, sparfloksacina, gatifloksacina, moksifloksacina, dolasetron mesilata, meflokina, sertindola ili cisaprida (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je proučiti anamnestičke podatke, uključujući i obiteljsku anamnezu te obaviti fizikalni pregled kako bi se identificirali bolesnici kojima se ne preporučuje liječenje ziprasidonom (vidjeti dio 4.3.).

##### *QT- interval*

Ziprasidon uzrokuje blago do umjereno produljenje QT-intervalu ovisno o dozi (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Ziprasidon se ne smije uzimati zajedno s ostalim lijekovima za koje je poznato da produljuju QT-interval (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). Potreban je poseban oprez i u bolesnika sa značajnom bradikardijom. Poremećaji elektrolita poput hipokalemije i hipomagnezije povećavaju rizik od pojave malignih aritmija te ih je potrebno korigirati prije početka liječenja ziprasidonom. U bolesnika sa stabilnim srčanim oboljenjem, potrebno je obaviti EKG pregled prije početka liječenja.

U slučaju pojave srčanih simptoma poput palpitacija, vrtoglavice, sinkope ili napadaja, potrebno je razmotriti mogućnost pojave maligne srčane aritmije te procijeniti stanje srca, uključujući i EKG. Ako je QTc interval > 500 msek, preporučuje se prestanak liječenja (vidjeti dio 4.3).

Postoje rijetka izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o pojavi "*Torsade de pointes*" u bolesnika s višestrukim faktorima rizika pri uzimanju ziprasidona.

##### *Neuroleptički maligni sindrom (NMS)*

NMS je rijedak, ali potencijalno fatalan sindrom koji je zabilježen u vezi s antipsihoticima, uključujući i ziprasidon. Liječenje NMS-a uključuje trenutni prestanak uzimanja svih antipsihotika.

##### *Ozbiljne kožne štetne reakcije*

Lijekom uzrokovane reakcije s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) bile su prijavljene u bolesnika koji su uzimali ziprasidon. Sistemski simptomi (DRESS) sastoje se od kombinacije tri ili više simptoma: kožne reakcije (kao što je osip ili ekfolijativni dermatitis), eozinofilije, vrućice, limfadenopatije te jedne ili više sistemskih komplikacija kao što su hepatitis, nefritis, pneumonitis, miokarditis i perikarditis.

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

Ozbiljne kožne reakcije mogu ponekad imati smrtni ishod. Potrebno je prekinuti liječenje ziprasidonom ako se pojave ozbiljne kožne nuspojave.

##### *Tardivna diskinezija*

Ziprasidon potencijalno uzrokuje tardivnu diskineziju i ostale ekstrapiramidalne sindrome nakon dugotrajnog liječenja. Bolesnici s bipolarnim poremećajem posebno su osjetljivi na ovu kategoriju simptoma. Javljaju se češće kod dugotrajnog liječenja i u starijoj dobi. Ako dođe do pojave simptoma tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prestanak liječenja ziprasidonom.

##### *Padovi*

Ziprasidon može uzrokovati sonmolenciju, omaglicu, ortostatsku hipotenziju, poremećaj hoda, odnosno stanja koja mogu uzrokovati padove. Potreban je oprez kod liječenja bolesnika s visokim rizikom te je potrebno razmotriti primjenu niže početne doze (npr. stariji ili oslabljeni bolesnici) (vidjeti dio 4.2.).

##### *Napadaji*

Preporučuje se oprez u liječenju bolesnika koji su već imali napadaje.

##### *Oštećenje jetre*

Nedostatni su podaci o primjeni ziprasidona u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te se stoga

ziprasidon mora primjenjivati s oprezom u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

#### *Lijekovi koji sadrže laktozu*

Obzirom da Zeldox kapsule sadrže laktozu kao pomoćnu tvar (vidjeti dio 6.1.), bolesnici s nasljednim poremećajima nepodnošljivosti galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### *Zeldox sadrži natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli. Bolesnici koji su na prehrani s niskim udjelom natrija mogu biti informirani da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

#### *Povećan rizik od cerebrovaskularnih incidenata u bolesnika s demencijom*

U randomiziranim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima primijećen je trostruko veći rizik od pojave cerebrovaskularnih štetnih događaja u demencijom bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima. Mehanizam ovog povećanja rizika nije poznat. Nije moguće isključiti povećan rizik za ostale antipsihotike ili ostale skupine bolesnika. Zeldox je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s faktorima rizika za moždani udar.

#### *Povećani mortalitet u starijih bolesnika s demencijom*

Podaci iz dva velika opservacijska ispitivanja pokazali su da su stariji bolesnici s demencijom, koji su liječeni antipsihoticima, u većem riziku od smrtnog ishoda i/ili potencijalnih cerebrovaskularnih štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji nisu liječeni. Nema dovoljno podataka za procjenu točne veličine rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat.

Ziprasidon nije odobren za liječenje starijih bolesnika sa psihozama povezanim s demencijom.

#### *Venska tromboembolija*

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE) s antipsihoticima. Budući da se u bolesnika liječenih antipsihoticima često javljaju stečeni čimbenici rizika za nastanak VTE, svi mogući čimbenici rizika za VTE trebaju se identificirati prije i tijekom liječenja ziprasidonom i poduzeti preventivne mjere.

#### *Prijapizam*

Tijekom uzimanja antipsihotika, kojima pripada i ziprasidon, primijećena je pojava priapizma. Kao i kod ostalih psihotropnih lijekova, čini se da ta nuspojava ne ovisi ni o dozi, niti o trajanju liječenja.

#### *Hiperprolaktinemija*

Kao i ostali lijekovi koji su antagonisti dopaminskih D2 receptora, ziprasidon može uzrokovati povećanje razina prolaktina. Prilikom uzimanja tvari koje povećavaju razinu prolaktina javljaju se poremećaji poput galaktoreje, amenoreje, ginekomastije i impotencije. Kad je dugotrajna hiperprolaktinemija povezana s hipogonadizmom, ona može uzrokovati smanjenje gustoće kostiju.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ziprasidona u liječenju shizofrenije u djece i adolescenata nisu utvrđene (vidjeti dio 5.1.).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja interakcija ziprasidona i drugih lijekova koji produljuju QT-interval. Aditivni učinak ziprasidona i drugih lijekova koji produljuju QT-interval ne može se isključiti te se stoga ziprasidon ne smije uzimati s lijekovima koji

produljuju QT-interval, poput antiaritmika skupine IA i III, arsen trioksida, halofantrina, levometadil acetata, mesoridazina, tioridazina, pimozida, sparfloksacina, gatifloksacina, moksifloksacina, dolasetron mesilata, meflokvina, sertindola ili cisaprida (vidjeti dio 4.3.).

#### *SŽS lijekovi/alkohol*

Obzirom na primarne učinke ziprasidona, potreban je oprez kada se uzima u kombinaciji s ostalim lijekovima centralnog djelovanja i alkoholom.

#### *Utjecaj ziprasidona na ostale lijekove*

*In vivo* ispitivanje s deksmetorfanom nije pokazalo značajniju inhibiciju CYP2D6 pri plazmatskoj koncentraciji 50% nižoj od one koja se postiže nakon primjene 40 mg ziprasidona dva puta dnevno. *In vitro* podaci pokazuju da ziprasidon može biti umjereni inhibitor CYP2D6 i CYP3A4. Ipak, nije vjerojatno da će ziprasidon imati klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju ovim izoformama citokroma P450.

Oralni kontraceptivi – primjena ziprasidona nije rezultirala značajnom promjenom farmakokinetike estrogena (etinil estradiola, supstrata CYP3A4) ili progesterona.

Litij – istodobna primjena ziprasidona nije utjecala na farmakokinetiku litija.

Kako su ziprasidon i litij povezani s promjenama u provodljivosti srca, ovakva kombinacija može predstavljati rizik za farmakodinamičke interakcije uključujući i aritmije, međutim u kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinacija ziprasidona i litija nije dovela do povećanja kliničkog rizika u usporedbi sa samim litijem.

Nedostatni su podaci o istodobnoj primjeni sa stabilizatorom raspoloženja karbamazepinom. Farmakokinetička interakcija ziprasidona s valproatom malo je vjerojatna zbog nedostatka zajedničkih metaboličkih puteva dvaju lijekova. Prilikom ispitivanja na bolesnicima utvrđeno je da su tijekom istodobnog liječenja ziprasidonom i valproatom prosječne koncentracije valproata bile u terapijskom rasponu u usporedbi s valproatom uzetim s placebom.

#### *Utjecaj ostalih lijekova na ziprasidon*

CYP3A4 inhibitor ketokonazol (400 mg/dan), koji također inhibira p-gp, povećava serumsku koncentraciju ziprasidona za < 40%. Serumske koncentracije S-metil-dihidroziprasidona i ziprasidon sulfoksida pri očekivanoj  $T_{max}$  ziprasidona, povećavaju se za 55%, odnosno 8%. Nije primijećeno nikakvo dodatno QTc produljenje. Promjene u farmakokinetici zbog istodobne primjene snažnih CYP3A4 inhibitora najvjerojatnije nisu klinički značajne te stoga nije potrebna prilagodba doze. Podaci *in vitro* i u laboratorijskih životinja upućuju na to da ziprasidon može biti supstrat P-glikoproteina (p-gp). Značaj tih podataka *in vivo* u ljudi nije poznat. Budući da je ziprasidon supstrat CYP3A4, a da su indukcija CYP3A4 i P-gp povezani, istodobno uzimanje s induktorima CYP3A4 i P-glikoproteina kao što su karbamazepin, rifampicin i gospina trava može uzrokovati smanjenje koncentracije ziprasidona.

Terapija karbamazepinom u dozi od 200 mg dva puta na dan tijekom 21-og dana rezultirala je 35%-tnim smanjenjem izloženosti ziprasidonu.

Antacid – višestruke doze antacida koji sadrži aluminij i magnezij ili cimetidin nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku ziprasidona u stanju sitosti.

#### *Serotonergični lijekovi*

U izoliranim je slučajevima primijećen serotoninski sindrom koji se privremeno povezuje uz terapijsku primjenu ziprasidona u kombinaciji s ostalim serotonergičnim lijekovima poput SSRI (vidjeti dio 4.8.). Karakteristike serotoninskog sindroma uključuju konfuziju, agitaciju, groznicu, znojenje, ataksiju, hiperrefleksiju, mioklonus i proljev.

#### Vezivanje za proteine plazme

Ziprasidon se ekstenzivno veže za proteine plazme. Vezivanje ziprasidona za proteine plazme *in vitro* nije bilo izmijenjeno varfarinom ili propranololom, dvama lijekovima koji se snažno vežu za proteine plazme, niti je ziprasidon izmijenio vezivanje tih lijekova u humanoj plazmi. Zato je potencijal za interakcije sa ziprasidonom uslijed istiskivanja iz veze s proteinima plazme malo vjerojatan.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja u trudnica. Budući da je iskustvo u ljudi nedostavno, ne preporučuje se primjena ziprasidona tijekom trudnoće osim ako očekivani korisni učinci za majku nisu veći od potencijalnog rizika za fetus.

#### Označivanje klase antipsihotika

Plod koji je tijekom trećeg tromjesečja trudnoće bio izložen antipsihoticima (među kojima je ziprasidon) u opasnosti je nakon poroda od nuspojava poput ekstrapiramidnih i/ili apstinencijskih simptoma koji se mogu razlikovati u težini i trajanju. Poznati su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornih problema ili poremećaja u hranjenju. Stoga je takvu novorođenčad potrebno pažljivo nadzirati. Zeldox se ne smije koristiti tijekom trudnoće ako to nije krajnje nužno. Ako je tijekom trudnoće nužno prekinuti liječenje, to se ne smije učiniti naglo.

#### Dojenje

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u dojilja. Pojedinačni slučaj je pokazao da je ziprasidon utvrđen u majčinom mlijeku. Bolesnice je potrebno upozoriti da ne smiju dojiti ako uzimaju ziprasidon. Ako je liječenje ipak potrebno, dojenje treba prekinuti.

#### Plodnost

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u žena i muškaraca izloženih ziprasidonu.

Kontracepcija – Žene u reproduktivnoj dobi koje uzimaju ziprasidon treba savjetovati da koriste odgovarajuću metodu kontracepcije.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ziprasidon može izazvati somnolenciju te može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike koji će vjerojatno upravljati vozilima i strojevima treba upozoriti na oprez.

### **4.8. Nuspojave**

U kliničkim ispitivanjima ziprasidon je primijenjen peroralno (vidjeti dio 5.1.) u otprilike 6500 odraslih ispitanika. Najčešće nuspojave lijeka u kliničkim ispitivanjima shizofrenije bile su insomnija, somnolencija, glavobolja i agitacija. U kliničkim ispitivanjima bipolarnе manije, najčešće nuspojave lijeka su bile sedacija, glavobolja i somnolencija.

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave lijeka iz kontroliranih ispitivanja shizofrenije i bipolarnе manije.

Sve su nuspojave lijeka navedene po organskim sustavima i prema učestalosti (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave navedene u nastavku mogu također biti u vezi s osnovnom bolesti i/ili lijekovima koji se

istodobno uzimaju.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost	Anafilaktička reakcija	
Infekcije i infestacije		Rinitis			
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Limfopenija, povećan broj eozinofila	
Endokrini poremećaji			Hiperprolaktinemija		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povećan apetit	Hipokalcijemija	
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Manija, agitacija, anksioznost, nemir	Napadaji panike, noćne more, nervoza, simptomi depresije, smanjenje libida	Hipomanija, bradifrenija, anorgazmija, ravnodušnost	
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija, glavobolja	Distonija, extrapiramidalni poremećaj, parkinsonizam, tardivna diskinezija, diskinezija, hipertenzija, akatizija, tremor, omaglica, sedacija	Sinkopa, grand mal napadaji, ataksija, akinezija, sindrom nemirnih nogu, poremećaj hoda, slinjenje, parestezija, hipoestezija, disartrija, poremećaj pažnje, hipersomnija, letargija	Neuroleptički maligni sindrom, serotoninški sindrom, opuštanje lica, pareza	
Poremećaji oka		Zamagljen vid, oslabljen vid	Okulogirijska kriza, fotofobija, suho oko	Ambliopija, pruritus oka	
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica, tinitus, bol u uhu		
Srčani poremećaji		Tahikardija	Palpitacije	Torsade de pointes	
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija	Hipertenzivne krize, ortostatska hipotenzija, hipotenzija	Sistolička hipertenzija, dijastolička hipertenzija, nestalan krvni tlak	Venska embolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Stezanje u grlu, dispneja, orofaringealna bol	Laringospazam, štucavica	
Poremećaji probavnog sustava		Povraćanje, proljev, mučnina, konstipacija, prekomjerno izlučivanje slina, suha usta, dispepsija	Disfagija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, nelagoda u abdomenu, poremećaj jezika, flatulencija	Mekana stolica	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Urtikarija, makulopapularni osip, akne, alopecija	Lijekom uzrokovane reakcije s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS),	



Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				psorijaza, angioedem, alergijski dermatitis, oticanje lica, eritem, papularni osip, kožna iritacija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni rigiditet	Tortikolis, grč u mišićima, bol u ekstremitetima, mišićno-koštana nelagoda, ukočeni zglobovi	Trizmus	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Urinarna inkontinencija, disurija	Retencija urina, enureza	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				Sindrom ustezanja u novorođenčeta	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Poremećaj seksualne funkcije u muškaraca	Galaktoreja, ginekomastija, amenoreja	Prijapizam, pojačana erekcija, erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija, bol, astenija, umor	Nelagoda u prsištu, žed	Osjećaj vrućine	
Pretrage		Smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Produljenje QT vala na EKG-u, neuobičajen nalaz testova jetrene funkcije	Porast laktatne dehidrogenaze u krvi	

U kratkotrajnim i dugotrajnim ispitivanjima ziprasidona kod liječenja shizofrenije i bipolarnе manije toničko-klonički napadaji i hipotenzija su se javljali manje često, i to u manje od 1% bolesnika liječenih ziprasidonom.

Ziprasidon uzrokuje blago do umjereno produljenje QT-intervala ovisno o dozi (vidjeti dio 5.1.). U kliničkim ispitivanjima shizofrenije primijećeno je povećanje od 30 do 60 msek u 12,3% (976/7941) praćenja EKG-a u skupini koja je liječena ziprasidonom i 7,5% (73/975) praćenja EKG-a u skupini koja je primala placebo. Primijećeno je produljenje od >60 msek u 1,6% (128/7941) praćenja u skupini liječenoj ziprasidonom, odnosno 1,2% (12/975) u skupini koja je primala placebo. Pojava produljenja QTc intervala iznad 500 msek bila je u 3 bolesnika od sveukupno 3266 (0,1 %) koji su liječeni ziprasidonom i u 1 bolesnika od ukupno 538 (0,2 %) koji su bili primali placebo. Usporedivi rezultati su primijećeni i u kliničkim ispitivanjima bipolarnе manije.

U kliničkim ispitivanjima dugotrajne terapije održavanja shizofrenije povremeno su razine prolaktina bile povišene u bolesnika koji su liječeni ziprasidonom, ali su se u većine bolesnika vratile u normalu bez prekida liječenja. Nadalje, potencijalne kliničke manifestacije (npr. ginekomastija i povećanje grudi) bile su rijetke.

#### Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranim ispitivanjima bipolarnog poremećaja (dob 10-17 godina), najčešće

nuspojave (učestalost >10%) bile su sedacija, somnolencija, glavobolja, umor, mučnina, omaglica, povraćanje, smanjen apetit i ekstrapiramidalni poremećaj. U placebo kontroliranom ispitivanju shizofrenije (dob 13-17 godina), najčešće nuspojave (učestalost >10%) bile su somnolencija i ekstrapiramidalni poremećaji. Sigurnosni profil primjene ziprasidona u djece uglavnom je bio sličan profilu zabilježenom u odraslih osoba. Međutim, opažena je visoka incidencija sedacije i somnolencije u ispitivanjima djece.

U kliničkim ispitivanjima djece ziprasidon je bio povezan s blagim do umjerenim o dozi ovisnim produljenjem QT intervala, sličnim onom koji se javlja u odrasloj populaciji. Toničko-klonički napadaji i hipotenzija nisu zabilježeni u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima djece s bipolarnim poremećajem.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Iskustvo s predoziranje ziprasidonom je nedostatno. Potvrđeno najveća progutana pojedinačna doza ziprasidona je 12 800 mg. U tom su slučaju primijećeni ekstrapiramidalni simptomi i QTc interval od 446 msec (bez srčanih posljedica). Općenito, najčešći su simptomi predoziranja bili ekstrapiramidalni simptomi, somnolencija, tremor i anksioznost.

Mogućnost pojave smanjene svijesti, napadaja ili distonijske reakcije glave i vrata uslijed predoziranja može izazvati rizik od aspiracije sadržaja induciranog povraćanja. Potrebno je odmah započeti s kardiovaskularnim praćenjem uključujući neprekidno elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. Nema posebnog antidota za ziprasidon.

#### Pedijatrijska populacija

Nema podataka o predoziranju u pedijatrijskoj populaciji.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, derivati indola, ATK oznaka: N05AE04

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Ziprasidon ima snažan afinitet za tip 2 (D<sub>2</sub>) receptore dopamina i znatno veći afinitet prema tipu 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>) receptora serotonina. Blokada receptora nakon 12 sati po primjeni jednokratne doze od 40 mg bila je veća od 80% za serotoninski tip 2<sub>A</sub> i veća od 50% za D<sub>2</sub> koristeći pozitronsku emisijsku tomografiju (PET). Postoji također interakcija ziprasidona s 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>1D</sub> i 5HT<sub>1A</sub> receptorima serotonina, pri čemu je afinitet za ova mjesta jednaki ili veći od njegovog afiniteta prema D<sub>2</sub> receptoru. Ziprasidon ima umjeren afinitet prema neuronalnom serotoninu i noradrenalinskim transporterima. Ziprasidon pokazuje umjeren afinitet prema histamin H(1)-receptorima i alfa(1)-receptorima. Ziprasidon pokazuje zanemariv afinitet prema muskarinskim M(1)-receptorima.

Primijećeno je da je ziprasidon antagonist serotoninskih 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>) i dopaminskih 2 (D<sub>2</sub>) receptora. Pretpostavlja se da je terapijska aktivnost djelomice posredovana kombinacijom antagonističkih aktivnosti. Ziprasidon je također snažan antagonist 5HT<sub>2C</sub> i 5HT<sub>1D</sub> receptora, snažan agonist 5HT<sub>1A</sub>

receptora te inhibira ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina u neuronima.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Shizofrenija*

U 52-tjednom ispitivanju ziprasidon je bio učinkovit pri održavanju kliničkog poboljšanja tijekom nastavka liječenja u bolesnika koji su pokazali početni terapijski odgovor: nije bilo jasnih dokaza o povezanosti doze i terapijskog odgovora na lijek među skupinama koje su liječene ziprasidonom. U ovom ispitivanju, koje je uključivalo bolesnike s pozitivnim i negativnim simptomima, ziprasidon je pokazao djelotvornost i kod pozitivnih i kod negativnih simptoma.

Pojava povećanja tjelesne težine, prijavljena kao štetni događaj u kratkotrajnim (4-6 tjedana) ispitivanjima shizofrenije, bila je vrlo rijetka i istovjetna u bolesnika koji su liječeni ziprasidonom i placebo (oboje 0,4%). U jednogodišnjem, placebo kontroliranom ispitivanju primijećen je prosječni gubitak tjelesne težine od 1 do 3 kg u bolesnika koji su liječeni ziprasidonom u odnosu na 3 kg u bolesnika koji su primali placebo.

U dvostruko slijepom komparativnom ispitivanju shizofrenije mjereni su metabolički parametri koji uključuju tjelesnu težinu, razinu inzulina natašte, ukupan kolesterol i trigliceride, kao i inzulinsku rezistenciju. U bolesnika koji su liječeni ziprasidonom nisu primijećene značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti ovih metaboličkih parametara.

#### *Rezultati ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet*

Provedeno je randomizirano postmarketinško ispitivanje u 18 239 bolesnika koji su bolovali od shizofrenije u kojem su bolesnici praćeni tijekom jedne godine kako bi se utvrdilo je li učinak ziprasidona na QTc interval povezan s povećanim rizikom mortaliteta koji nije uzrokovan samoubojstvom. Ovo ispitivanje koje je provedeno u realnom kliničkom okruženju nije pokazalo razliku u stupnju sveukupnog mortaliteta tijekom liječenja ziprasidonom, odnosno olanzapinom (primarni ishod). Ispitivanje također nije pokazalo razlike u sekundarnim ishodima ukupnog mortaliteta, mortaliteta uzrokovanog samoubojstvom te mortaliteta uslijed iznenadne smrti, međutim, neznajno veća učestalost kardiovaskularne smrtnosti uočena je u skupini liječenoj ziprasidonom. Statistički značajno viša učestalost sveukupne hospitalizacije, uglavnom zbog razlike u broju psihijatrijskih hospitalizacija, primijećena je također u skupini liječenoj ziprasidonom.

#### *Bipolarna manija*

Djelotvornost ziprasidona u liječenju manije u odraslih utvrđena je u dva placebo kontrolirana dvostruko slijepa 3-tjedna ispitivanja u kojima su se uspoređivali ziprasidon i placebo te u jednom dvostruko slijepom 12-tjednom ispitivanju u kojem je ziprasidon uspoređivan s haloperidolom i placebo. Ova su ispitivanja uključivala otprilike 850 bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterije za bipolarni I poremećaj s akutnim maničnim ili mješovitim epizodama, s ili bez psihotičnih karakteristika. Prisutnost psihotičnih karakteristika na početku tih ispitivanja iznosila je 49,7%, 34,7% ili 34,9%. Djelotvornost je procijenjena primjenom ocjenske ljestvice za maniju, *Mania Rating Scale* (MRS). Ocjenska ljestvica za globalnu kliničku procjenu težine bolesti, *Clinical Global Impression-Severity scale*, (CGI-S) bila je ko-primarna ili ključna sekundarna varijabla u ovim ispitivanjima. Liječenje ziprasidonom (40–80 mg dva puta na dan, srednja dnevna doza 120 mg) rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem u rezultatima MRS-a i CGI-S-a prilikom posljednjeg posjeta (3 tjedna) u usporedbi s placebo. U 12-tjednom ispitivanju liječenje haloperidolom (srednja dnevna doza 16 mg) rezultiralo je značajno većom redukcijom MRS-a u odnosu na ziprasidon (srednja dnevna doza 121 mg). Ziprasidon je pokazao djelotvornost koja se može usporediti s haloperidolom u smislu udjela bolesnika koji su održavali terapijski odgovor od 3. tjedna do 12. tjedna.

Djelotvornost ziprasidona u liječenju bipolarnog poremećaja tipa I u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) ispitana je u jednom placebo kontroliranom ispitivanju (n = 237) tijekom četiri tjedna u bolničkih ili ambulantnih bolesnika koji su imali DSM - IV kriterij za bipolarni poremećaj tipa I manične ili mješovite epizode s ili bez psihotičnih elemenata te su imali Y- MRS ukupni rezultat  $\geq 17$  bodova na početku ispitivanja. Ovo dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje

uspoređivalo je fleksibilno doziranje ziprasidona primijenjenog oralno u ukupnoj dozi 80-160 mg/dan (40-80 mg BID), podijeljenoj u dvije doze za bolesnike tjelesne težine  $\geq 45$  kg, odnosno u ukupnoj dozi 40-80 mg/dan (20-40 mg BID) za bolesnike tjelesne težine  $< 45$  kg, u odnosu na placebo. Ziprasidon je primijenjen kao jedna doza od 20 mg prvog dana, zatim je doza titrirana tijekom 1-2 tjedna u dvije dnevne doze, do ciljnog raspona od 120 do 160 mg/dan za bolesnike tjelesne težine  $\geq 45$  kg, ili 60-80 mg/dan za bolesnike tjelesne težine  $< 45$  kg. Bilo je dozvoljeno asimetrično doziranje s jutarnjim dozama od 20 mg ili 40 mg nižim od večernjih doza. Ziprasidon je bio superiorniji u odnosu na placebo prema prosječnoj promjeni Y-MRS bodova s početka ispitivanja u odnosu na 4. tjedan ispitivanja. U ovom kliničkom ispitivanju, prosječne primjenjivane dnevne doze bile su 119 mg u bolesnika tjelesne težine  $\geq 45$  kg i 69 mg u bolesnika tjelesne težine  $< 45$  kg. Nisu provedena dugotrajna klinička ispitivanja djelotvornosti ziprasidona u sprječavanju ponovne pojave manično/depresivnih simptoma u odraslih bolesnika.

### Pedijatrijska ispitivanja

#### *Bipolarna manija*

Sigurnost primjene ziprasidona procijenjena je u 237 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima bipolarnе manije uz primjenu višestrukih doza. Ukupno je 31 pedijatrijski bolesnik s bipolarnim poremećajem tip I primao ziprasidon kroz usta najmanje 180 dana.

U ispitivanju s pedijatrijskim bolesnicima (u dobi od 10 do 17 godina) s bipolarnom manijom nakon četiri tjedna nije bilo značajne razlike u razinama glukoze natašte, ukupnom kolesterolu, LDL kolesterolu i trigliceridima između skupine bolesnika sa ziprasidonom i one s placebo u odnosu na početak ispitivanja.

Djelotvornost ziprasidona u liječenju bipolarnog poremećaja tipa I procijenjena je u ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet na pedijatrijskim bolesnicima ( $n = 171$  [populacija za procjenu sigurnosti];  $n = 168$  [populacija predviđena za liječenje]) koji su ispunjavali DSM-5 kriterije za bipolarni poremećaj tipa I (manični ili mješoviti) na početku ispitivanja. Ispitivanje je usporedilo fleksibilno dozirani peroralno primijenjeni ziprasidon (80 - 160 mg/dan [40 - 80 mg dva puta dnevno] za bolesnike tjelesne težine  $\geq 45$  kg; 40 - 80 mg/dan [20 - 40 mg dva puta dnevno] za bolesnike tjelesne težine  $< 45$  kg) s primjenom placeba tijekom 4-tjednog razdoblja. Ispitivanje je pokazalo da je ziprasidon bio superiorniji u odnosu na placebo prema promjeni ukupnih Y-MRS bodova s početka ispitivanja u odnosu na 4. tjedan ispitivanja. Ispitivanje nije zabilježilo nikakve značajne razlike u srednjim vrijednostima promjene razina glukoze natašte, ukupnog kolesterola, LDL kolesterola ili triglicerida između skupine bolesnika koja je primala ziprasidon i one koja je primala placebo u odnosu na početak ispitivanja.

Nisu provedena dugotrajna dvostruko slijepa klinička ispitivanja djelotvornosti i podnošljivosti ziprasidona u djece i adolescenata.

Nisu provedena dugotrajna klinička ispitivanja djelotvornosti ziprasidona u sprječavanju ponovne pojave manično/depresivnih simptoma u pedijatrijskih bolesnika.

#### *Shizofrenija*

Pedijatrijski program za shizofreniju uključivao je kratkoročno, 6-tjedno, placebo kontrolirano ispitivanje (A1281134) nakon kojeg je uslijedio 26-tjedni otvoreni nastavak ispitivanja (A1281135) koji je trebao dati podatke o djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti peroralno primijenjenog ziprasidona (40 - 80 mg dva puta dnevno uz obroke) tijekom njegove dugoročne primjene u ispitanika adolescenata sa shizofrenijom u dobi od 13 do 17 godina (uključivo). Tvrtka Pfizer prekinula je pedijatrijsko ispitivanje primjene lijeka Zeldox u liječenju shizofrenije zbog nedostatka djelotvornosti (vidjeti dio 4.2.).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Primjenom višestruke peroralne doze ziprasidona uz obroke, vršne koncentracije u serumu postižu se obično u roku od 6 do 8 sati nakon primjene. Apsolutna bioraspoloživost doze od 20 mg je 60% u stanju sitosti. Farmakokinetičke studije su pokazale da se bioraspoloživost ziprasidona povećava do 100% uz hranu. Stoga se ziprasidon treba uzimati s obrocima.

### Distribucija

Volumen distribucije iznosi otprilike 1,1 l/kg. Ziprasidon se više od 99% veže za proteine u serumu.

### Biotransformacija i eliminacija

Srednje poluvrijeme eliminacije ziprasidona nakon peroralne primjene iznosi 6,6 sati. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se u roku od 1 do 3 dana. Prosječni klirens ziprasidona primijenjenog intravenski iznosi 5 ml/min/kg. Otprilike 20% ukupne doze izlučuje se urinom, a 66% fecesom.

### Linearnost/nelinearnost

Ziprasidon pokazuje linearnu kinetiku u razinama terapijskih doza od 40 do 80 mg dva puta na dan u sitih ispitanika.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Ziprasidon se ekstenzivno metabolizira nakon peroralne primjene, s tim da se mala količina izlučuje urinom (< 1%) ili fecesom (< 4%) u nepromijenjenom obliku. Ziprasidon se primarno izlučuje kroz tri metabolička puta pri čemu nastaju četiri glavna cirkulirajuća metabolita, benzisotijazol piperazin (BITP) sulfoksid, BITP sulfon, ziprasidon sulfoksid i S-metil-dihidroziprasidon. Nepromijenjen ziprasidon predstavlja otprilike 44% od sveukupnog lijeka u serumu.

Ziprasidon se primarno metabolizira na dva načina: redukcijom i metilacijom kojom nastaje S-metildihidroziprasidon što uključuje otprilike dvije trećine metabolizma te oksidativnim metabolizmom koji uključuje preostalu trećinu. *In vitro* ispitivanja u kojima se koristila ljudska jetrena subcelularna frakcija pokazala su da se S-metildihidroziprasidon generira u dva koraka. Prvi korak je posredovan prvenstveno kemijskom redukcijom pomoću glutationa te enzimatskom redukcijom pomoću aldehid oksidaze. Drugi korak je metilacija posredovana tiol metiltransferazom. *In vitro* ispitivanja pokazala su da citokrom P450 katalizira oksidativni metabolizam ziprasidona većim dijelom putem CYP3A4, uz moguć manji doprinos CYP1A2.

Ziprasidon, S-metil-dihidroziprasidon i ziprasidon sulfoksid *in vitro* pokazuju jednaka svojstva koja mogu predvidjeti učinak na produljenje QTc-a. S-metil-dihidroziprasidon se uglavnom eliminira fecesom, bilijarnim izlučivanjem uz manje učešće metabolizma putem CYP3A4. Ziprasidon sulfoksid se eliminira bubrežnim izlučivanjem te sekundarnim metabolizmom putem CYP3A4.

### *Posebne skupine bolesnika*

Nema razlike u farmakokinetici ziprasidona između pušača i nepušača.

Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici ziprasidona vezane za dob ili spol.

Farmakokinetika ziprasidona u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina bila je slična onoj u odraslih nakon korekcije zbog razlike u tjelesnoj težini.

U skladu s činjenicom da bubrežni klirens predstavlja vrlo mali dio ukupnog klirensa, nije primijećeno progresivno povećanje izloženosti ziprasidonu kada se ziprasidon primjenjuje u bolesnika s različitim stupnjevima bubrežne disfunkcije. Izloženost ziprasidonu bolesnika s blagim (klirens kreatinina 30-60 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina 10-29 ml/min) i teškim oštećenjem (koji trebaju dijalizu) bubrega iznosila je 146%, 87% i 75% one u zdravih osoba (klirens kreatinina >70 ml/min) nakon peroralne primjene od 20 mg dva puta na dan tijekom sedam dana. Nije poznato jesu li serumske koncentracije metabolita povećane u tih bolesnika.

Serumske koncentracije nakon peroralne primjene bile su 30% više te je poluvrijeme eliminacije bilo oko 2 sata dulje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B) uzrokovane cirozom u odnosu na bolesnike bez oštećenja jetrene funkcije. Utjecaj oštećenja jetre na serumske koncentracije metabolita nije poznat.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti, U reproduktivnim studijama u kunića i štakora, ziprasidon nije pokazao znakove teratogenosti. Primijećene su nuspojave u svezi s fertilitetom te smanjena tjelesna težina mladunčadi pri dozama koje uzrokuju toksičnost za majku, poput smanjenja porasta tjelesne težine. Povećan perinatalni mortalitet te odgođen funkcionalan razvoj potomka javljaju se pri koncentracijama u majčinoj plazmi koje su slične maksimalnim koncentracijama u ljudi kojima se daju terapijske doze.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*Sadržaj kapsule:*

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
magnezijev stearat

*Ovojnica kapsule:*

želatina  
titanijev dioksid (E171)  
natrijev dodecilsulfat  
indigotin (E 132, samo u kapsulama od 40 mg i 80 mg)

*Tinta za označavanje:*

šelak  
propilenglikol (E1520)  
amonijev hidroksid (E527)  
kalijev hidroksid (E525)  
željezov oksid, crni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

4 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3x10) kapsula u (PVC/PA//Al) blisteru

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909LD Capelle aan den IJssel  
Nizozemska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zeldox 40 mg kapsule: HR-H-772516622  
Zeldox 60 mg kapsule: HR-H-834050107  
Zeldox 80 mg kapsule: HR-H-174758493

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. svibnja 2003.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. travnja 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14. studenog 2022.