

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZELDOX 40 mg kapsulas
ZELDOX 60 mg kapsulas
ZELDOX 80 mg kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 40 mg, 60 mg vai 80 mg ziprazidona (*ziprasidonum*) hidrohlorīda monohidrāta veidā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 40 mg kapsula satur 87,83 mg laktozes monohidrāta.
Katra 60 mg kapsula satur 131,74 mg laktozes monohidrāta.
Katra 80 mg kapsula satur 175,65 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Kapsulas

40 mg – Nr.4; zila kapsula ar uzrakstiem „Pfizer” un ZDX 40
60 mg – Nr.3; balta kapsula ar uzrakstiem „Pfizer” un ZDX 60
80 mg – Nr.2; zili/balta kapsula ar uzrakstiem „Pfizer” un ZDX 80

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ziprazidons indicēts šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem.

Ziprazidons indicēts vidēji smagas bipolāru traucējumu mānijas vai jauktu epizožu ārstēšanai (profilaktiska iedarbība uz bipolāru traucējumu epizodēm nav konstatēta, skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem

Sākotnējā ieteicamā deva akūtai šizofrēnijas un bipolāras mānijas terapijai ir 40 mg divas reizes dienā ēšanas laikā. Dienas devu var pielāgot individuāli atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa līdz maksimāli 80 mg divas reizes dienā. Ja indicēts, maksimālo ieteicamo devu var sākt dot jau terapijas 3. dienā.

Īpaši svarīgi ir nepārsniegt maksimālo devu, jo nav pētījumu par devu, kura ir lielāka par 160 mg/dienā, drošību, un ziprazidons var izraisīt ar devu saistītu QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Šizofrēnijas slimnieku balstterapijā ir jāizmanto vismazākā iedarbīgā ziprazidona deva; daudzos gadījumos pietiekama deva ir 20 mg divas reizes dienā.

Gados vecākiem cilvēkiem

Parasti nav nepieciešams ārstēšanu uzsākt ar zemāku devu, bet tas būtu jāapsver ārstējot pacientus vecumā virs 65 gadiem, ja uz to norāda klīniskie faktori.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu mazspēju jāapsver mazāku devu nepieciešamība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija**Šizofrēnija*

Ziprazidona drošums un efektivitāte pediatriskiem pacientiem ar šizofrēniju nav noteikta (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jālieto kopā ar ēdienu un jānorij veselas, pirms tam nekošļājot, nelaužot vai neatverot, jo tas var ietekmēt zāļu uzsūkšanos.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Diagnosticēts QT intervāla pagarinājums.
- Iedzimts pagarināts QT sindroms.
- Akūts miokarda infarkts.
- Dekompensēta sirds mazspēja.
- Aritmijas, kas tiek ārstētas ar IA un III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem.
- Vienlaikus ārstēšana ar zālēm, kas pagarina QT intervālu:
 - IA un III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem,
 - arsēna trioksīdu,
 - halofantrīnu,
 - levometadila acetātu,
 - mesoridazīnu,
 - tioridazīnu,
 - pimoīdu,
 - sparfloksacīnu,
 - gatifloksacīnu,
 - moksifloksacīnu,
 - dolasetrona mesilātu,
 - meflohīnu,
 - sertindolu,
 - cisaprīdu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai atklātu pacientus, kuriem terapija ar ziprazidonu nav rekomendējama, ir nepieciešams ievākt anamnēzi, tai skaitā izvērtēt ģimenes anamnēzi un veikt fizikālo izmeklēšanu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

QT intervāls

Ziprazidons rada nelielu līdz mērenu devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Ziprazidonu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Īpaša uzmanība rekomendējama pacientiem ar izteiktu bradikardiju. Elektrolītu līdzsvara traucējumi, kā hipokaliēmija un hipomagnēmija, palielina bīstamo aritmiju risku, tādēļ tie jākorrigē pirms ziprazidona terapijas uzsākšanas. Pacientiem, kuriem sirds slimība ir stabila, pirms terapijas uzsākšanas būtu jāizvērtē EKG.

Ja pacientam rodas tādi kardiāli simptomi kā sirdsklauves, reibonis, ģībonis vai krampju lēkme, jāizslēdz bīstamas sirds aritmijas rašanās un pacientam jāveic kardioloģiska izmeklēšana, tai skaitā EKG. Ja QT intervāls kļūst >500 msek, ieteicams ārstēšanu pārtraukt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pēc zāļu ieviešanas tirgū, lietojot ziprazidonu slimniekiem ar multipli riska faktoriem, ir bijuši reti ziņojumi par *Torsades de Pointes* (ventrikulāra tahikardija).

Pediatriskā populācija

Ziprazidona drošums un efektivitāte šizofrēnijas ārstēšanā bērniem un pusaudžiem nav noteikta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (ĻNS)

Tā kā ĻNS ir reta, bet potenciāli fatāla komplikācija, kas ir konstatēta saistībā ar citu antipsihotisko līdzekļu, tai skaitā arī ar ziprazidona, lietošanu. ĻNS ārstēšana prasa nekavējoties pārtraukt visu antipsihotisko līdzekļu lietošanu.

Nopietnas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar ziprazidona lietošanu ir saņemti ziņojumi par zāļu izraisītiem izsitumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*). *DRESS* sindroms ietver trīs vai vairākus sekojošos simptomus: ādas reakcijas (piemēram, izsitumi vai ekfoliatīvs dermatīts), eozinofilija, drudzis, limfadenopātija un viens vai vairāki sistēmiski bojājumi kā hepatīts, nefrīts, pneimonīts, miokardīts un perikardīts.

Saistībā ar ziprazidona lietošanu ir saņemti ziņojumi par citām nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām kā Stīvensa-Džonsona sindroms (*SJS*).

Nopietnas ādas nevēlamās blakusparādības dažreiz ir letālas. Ziprazidona lietošana ir jāpārtrauc, ja parādās nopietnas ādas nevēlamās blakusparādības.

Tardīvā diskinēzija

Ziprazidons, kas lietots ilgstoši, var radīt tardīvo diskinēziju un citus vēlīnos ekstrapiramidālos sindromus. Zināms, ka slimniekiem ar bipolārajiem traucējumiem ir īpaša nosliece uz šāda veida simptomu attīstību. Tas notiek biežāk, palielinoties ārstēšanas ilgumam un pacientu vecumam. Ja parādās tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver ziprazidona devas samazināšana vai tā lietošanas pārtraukšana.

Kritieni

Ziprazidons var izraisīt miegainību, reiboni, posturālo hipotensiju, izmaiņas gaitā, kas var būt iemesls kritienam. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar paaugstinātu risku, un jāapsver iespēja ārstēšanu uzsākt ar zemāku devu (piemēram, vecākiem vai novājinātiem pacientiem) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Krampji

Ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir krampju lēkmes, jāievēro piesardzība.

Aknu bojājums

Nav pietiekošas pieredzes par ziprazidona lietošanu pacientiem ar smagu aknu mazspēju, tāpēc šajā pacientu grupā, lietojot ziprazidonu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Palielināts cerebrovaskulāro notikumu skaits demences slimnieku populācijā

Randomizēti placebo kontrolē veikti klīniskie pētījumi ar dažiem atipiskiem antipsihotiskajiem līdzekļiem demences populācijā parādīja, ka aptuveni 3 reizes palielinās cerebrovaskulāro

blakusparādību risks. Šī riska palielināšanās mehānisms nav zināms. Riska palielināšanos nevar izslēgt ar citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem vai citās slimnieku grupās. Slimniekiem ar insulta riska faktoriem Zeldox jālieto piesardzīgi.

Palielināta mirstība vecākiem cilvēkiem ar demences izraisītu psihozi

Gados vecākiem pacientiem ar demences izraisītu psihozi, kas tika ārstēti ar antipsihotiskiem līdzekļiem, novēroja nedaudz palielinātu mirstības un/vai iespējamu cerebrovaskulāro nevēlamo notikumu risku, salīdzinot ar placebo grupu. Nav pietiekamu pētījuma datu, lai izdarītu secinājumus, vai gados vecāku demences pacientu ārstēšana ar ziprazidonu paaugstina mirstības risku, salīdzinot ar placebo grupu. Ziprazidons nav apstiprināts demences izraisītas psihozes ārstēšanai gados vecākiem pacientiem.

Venoza trombembolija

Saistībā ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu saņemti ziņojumi par venozas trombembolijas (VTE) gadījumiem. Pacientiem, kurus ārstē ar antipsihotiskiem līdzekļiem, bieži mēdz būt iegūtie VTE riska faktori. Tāpēc pirms ārstēšanas sākšanas ar ziprazidonu un tās laikā jānosaka visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilaktiski pasākumi.

Priapisms

Pacientiem lietojot antipsihotiskos līdzekļus, ieskaitot ziprazidonu, saņemti ziņojumi par priapisma gadījumiem. Šī blakusparādība, tāpat kā citu psihotropo līdzekļu gadījumā, nebija atkarīga no devas un nebija savstarpēji saistīta ar terapijas ilgumu.

Hiperprolaktinēmija

Tāpat kā citas zāles, kuras antagonizē dopamīna D2 receptorus, ziprazidons var paaugstināt prolaktīna līmeni. Saistībā ar prolaktīna līmeni paaugstinošiem savienojumiem ziņots par tādiem traucējumiem kā galaktoreja, amenoreja, ginekomastija un impotence. Ilgstoša hiperprolaktinēmija, ja tā saistīta ar hipogonādismu, var samazināt kaulu blīvumu.

Zāles, kuras satur laktozi

Kapsulas satur palīgvielu – laktozi (skatīt 6.1. apakšpunktu), tādēļ šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zeldox satur nātriju

Zeldox satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā. Pacientus ar zemu nātrija daudzumu diētā var informēt, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiski un farmakodinamiski pētījumi, kuros salīdzināts ziprazidons ar citām zālēm, kuras pagarina QT intervālu, nav veikti. Nevar izslēgt ziprazidona un šo zāļu aditīvu efektu, tāpēc ziprazidonu neordinē kopā ar zālēm, kuras pagarina QT intervālu, piemēram, IA un III klases antiaritmiskiem līdzekļiem, arsēna trioksīdu, halofantrīnu, levometadila acetātu, mesoridazīnu, tioridazīnu, pimozīdu, sparfloksacīnu, gatifloksacīnu, moksifloksacīnu, dolasetrona mesilātu, meflohīnu, sertindolu vai cisaprīdu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CNS zāles/alkohols

Ņemot vērā ziprazidona tiešo iedarbību uz CNS, tas jālieto piesardzīgi kombinācijā ar citiem centrālās iedarbības līdzekļiem un alkoholu.

Ziprazidona ietekme uz citām zālēm

In vivo pētījumos ar deksametorfānu nekonstatēja CYP2D6 inhibīciju pie koncentrācijas plazmā, kas bija par 50% zemāka, kā lietojot ziprazidonu 40 mg divas reizes dienā. *In vitro* pētījumos konstatēts, ka ziprazidons var būt mērens CYP2D6 un CYP3A4 inhibitors. Maz ticams, ka ziprazidons klīniski nozīmīgi ietekmēs to zāļu farmakokinētiku, kuras metabolizē citohroma P450 izoenzīmi.

Iekšķīgi lietojami kontraceptīvie līdzekļi – ziprazidona lietošana neradīja būtiskas pārmaiņas estrogēna (etinilestradiola, CYP 3A4 substrāta) vai progesterona komponentu farmakokinētikā.

Litījs – ziprazidona vienlaicīga lietošana litija farmakokinētiku neietekmēja.

Ziprazidons un litījs ietekmē sirds vadīšanu, tādēļ šo līdzekļu vienlaicīga lietošana var izraisīt farmakodinamiskas mijiedarbības risku, ieskaitot aritmijas, tomēr kontrolētos klīniskajos pētījumos, ziprazidona kombinācija kopā ar litiju neuzrādīja palielinātu klīnisko risku, salīdzinot ar litija viena paša lietošanu.

Pētījumu dati par ziprazidona lietošanu kopā ar garastāvokļa stabilizētāju karbamazepīnu ir ierobežoti.

Ziprazidona un valproāta farmakokinētiskā mijiedarbība ir maz ticama, jo šīm zālēm nav kopīgs metabolisma ceļš. Pētījumu dati par ziprazidona un valproāta vienlaikus lietošanu pacientiem liecina, ka valproāta vidējā koncentrācija bija terapeitiskā diapazona robežās, salīdzinot ar valproāta un placebo lietošanu.

Citu zāļu ietekme uz ziprazidonu

CYP3A4 inhibitors ketokonazols (400 mg/dienā), kas papildus inhibē P-glikoproteīnu (p-gp) paaugstina ziprazidona koncentrāciju serumā <40%. S-metildihidroziprazidona un ziprazidona sulfoksīda koncentrācija serumā laikā, kad sagaidīja maksimālo ziprazidona koncentrāciju T_{max}, attiecīgi pieauga par 55% un 8%. Turklāt nenovēroja QTc pagarināšanos. Tā kā farmakokinētiskās izmaiņas, ko izsauc vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošana, ir klīniski nenozīmīgas, tad devas korekcija ziprazidonam nav nepieciešama. *In vitro* un dzīvnieku pētījumu dati liek domāt, ka ziprazidons iespējams ir p-gp substrāts. Šī ietekme cilvēkiem *in vivo* nav zināma. Tā kā ziprazidons ir CYP3A4 substrāts, un CYP3A4 un p-gp indukcija ir saistīta, vienlaicīga lietošana kopā ar zināmiem CYP3A4 un p-gp inducētājiem kā karbamazepīnu, rifampīnu un asinszāli (*Hypericum perforatum*), var pazemināt ziprazidona koncentrāciju plazmā.

Terapija ar karbamazepīnu 200 mg divas reizes dienā, kas ilga 21 dienu, izsauca ziprazidona ekspozīcijas samazināšanos aptuveni par 35%.

Alumīniju un magniju saturošu antacīdo līdzekļu vai cimetidīna regulāra lietošana ziprazidona farmakokinētiku piesātinājuma stadijā neietekmēja.

Serotonīnērgiskas zāles

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par serotonīna sindroma īslaicīgu saistību ar ziprazidona lietošanu terapijā vienlaicīgi ar citiem serotonīnērgiskām zālēm – tādām kā SSRIs (skatīt 4.8. apakšpunktu). Serotonīna sindroms var izpausties kā apjukums, uzbudinājums, drudzis, svīšana, ataksija, hiperrefleksija, muskuļu krampji un caureja.

Saistīšanās ar proteīniem

Ziprazidons izteikti saistās ar plazmas proteīniem. Ziprazidona saistīšanos ar plazmas proteīniem pētījumos *in vitro* neietekmēja tādas zāles, kā varfarīns vai propranolols (zāles, kas izteikti saistās ar plazmas proteīniem). Tāpat ziprazidons neietekmēja šo zāļu saistīšanos cilvēku plazmā. Tādēļ šo zāļu mijiedarbība ir maz ticama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos nevēlama ietekme uz reproduktīvo procesu konstatēta tikai devās, kas ir toksiskas un/vai izraisa sedāciju mātes organismam. Nekādi norādījumi par teratogēnu efektu nav konstatēti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Pētījumi ar grūtniecēm nav veikti. Tā kā datu par ziprazidona ietekmi uz grūtniecību cilvēkam ir maz, nav ieteicams lietot ziprazidonu grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad sagaidāmais labvēlīgais efekts atsver potenciālo risku auglim.

Antipsihotisko līdzekļu grupa

Jaundzimušajiem, kas 3. grūtniecības trimestra laikā bijuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (to vidū ziprazidona) iedarbībai, ir blakusparādību rašanās risks, to vidū ekstrapiramidālu un/vai zāļu atcelšanas simptomu risks, kas var būt dažādi smaguma pakāpes un ilguma ziņā pēc dzemdībām. Saņemti ziņojumi par uzbudinājumu, paaugstinātu vai pazeminātu muskulatūras tonusu, trīci, miegainību, respiratoro distresu vai barošanās traucējumiem. Tāpēc jaundzimušie rūpīgi jāuzrauga. Zeldox nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien nav skaidra nepieciešamība. Ja zāļu lietošanas pārtraukšana ir nepieciešama grūtniecības laikā, to nevajadzētu darīt pēkšņi.

Barošana ar krūti

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi attiecībā uz sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Viens atsevišķs gadījums uzrādīja, ka ziprazidons nelielā daudzumā izdalījās mātes pienā. Pacientēm ziprazidona lietošanas laikā jāiesaka nebarot bērnu ar krūti. Ja ārstēšana ir nepieciešama, barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Sievietēm un vīriešiem, kuri lieto ziprazidonu, nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi.

Kontracepcija – sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto ziprazidonu, būtu ieteicams lietot piemērotu kontracepcijas metodi.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ziprazidons var radīt miegainību, tādējādi ietekmējot spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādēļ jābrīdina pacienti, kuri vada automašīnu vai apkalpo mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos iekšķīgi ziprazidonu ir saņēmuši vairāk nekā 6500 subjekti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Biežākās zāļu blakusparādības šizofrēnijas klīniskajos pētījumos bija bezmiegs, miegainība, galvassāpes un satraukums. Bipolārās mānijas klīniskajos pētījumos biežākās zāļu blakusparādības bija sedācija, galvassāpes un miegainība..

Zemāk esošā tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, balstoties uz kontrolētiem šizofrēnijas un bipolārās mānijas pētījumiem.

Visas nevēlamās zāļu blakusparādības sakārtotas pēc klases un biežuma (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)).

Zemāk norādītās nevēlamās blakusparādības var būt saistītas arī ar pamatslimību un/vai līdztekus lietotām zālēm.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitāte	Anafilaktiskas reakcijas	
Infekcijas un infestācijas		Rinīts			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Limfopēnija, eozinofilo leukocītu skaita pieaugums	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10 000 līdz <1/1000)	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hiperprolaktinēmija		
Vielmaiņas un uztura traucējumi			Palielināta ēstgriba	Hipokalciēmija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Mānija, satraukums, trauksme, nemierīgums	Panikas lēkme, nakts murgi, nervozitāte, depresijas simptomi, samazināts libido	Hipomānija, bradifrēnija, anorgasmija, afekts bez raksturojošām pazīmēm	
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, galvassāpes	Distonija, ekstrapiramidāli traucējumi, parkinsonisms, tarditīva diskinēzija, hipertonijs, akatīzija, tremors, reibonis, sedācija	Sinkope, lielās (<i>Grand mal</i>) krampju lēkmes, ataksija, akinēzija, nemierīgo kāju sindroms, gaitas traucējumi, siekalošanās, parestēzija, hipoestēzija, dizartrijs, uzmanības traucējumi, hipersomnija, letarģija	Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, serotonīna sindroms, sejas muskulatūras parēze (noslīdējums),	
Acu bojājumi		Neskaidra redze, redzes traucējumi	Okulogēniskā krīze, fotofobija, sausas acis	Ambliopija, acu iekaisums	
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo, tinnīts, auss sāpes		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Sirdsklauves	<i>Torsade de pointes</i> (ventrikulārā tahikardija)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	Hipertensīvā krīze, ortostatiskā hipotensija, hipotensija	Sistoliskā hipertensija, diasistoliskā hipertensija, labils asinsspiediens	Vēnu embolija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			spiediena sajūta rīklē, aizdusa, orofaringeālās sāpes	Laringospazmas, žagas	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Vemšana, caureja, slikta dūša, aizcietējums, sausa mute, siekalu hipersekrēcija, dispepsija	Disfāģija, gastrīts, gastroezofageāla refluksa slimība, diskomforts vēderā, ar mēli saistīti traucējumi, meteorisms	Šķidra vēdera izeja	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Nātrene, makulopapulāri izsitumi, pinnes, alopecija	Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10 000 līdz <1/1000)	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
				sistēmiskiem simptomiem (DRESS), psoriāze, angioedēma, alerģisks dermatīts, pietūkusi seja, eritēma, papulāri izsitumi, ādas kairinājums	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Skeleta - muskuļu rigiditāte	<i>Torticollis</i> , muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu diskomforts, locītavu stīvums	Trisms	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna nesaturēšana, dizūrija	Urīna aizture, enurēze	
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				Zāļu atcelšanas sindroms jaundzimušajiem	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Vīriešu dzimumfunkcijas traucējumi	Galaktoreja, ginekomastija, amenoreja	<i>Priapisms</i> , pastiprināta erekcija, erektilā disfunkcija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Drudzis, sāpes, astēnija, nogurums	Diskomforts krūtīs, slāpes	Karstuma sajūta	
Izmeklējumi		Ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas samazināšanās	Elektrokardiogrammā QT intervāla pagarinājums, aknu funkcionālo testu izmaiņas	Palielināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs	

Īstermiņa un ilgtermiņa šizofrēnijas un bipolārās mānijas klīniskajos pētījumos ar ziprazidonu toniskus, kloniskus krampjus un hipotensiju novēroja reti, kas bija mazāk par 1% gadījumu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar ziprazidonu.

Ziprazidons izsauc vieglu līdz mērenu devas atkarīgu QT intervāla pagarinājumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šizofrēnijas klīniskajos pētījumos pagarinājumu no 30 līdz 60 msek EKG konstatēja 12,3% (976/7941) gadījumu ziprazidona grupā un 7,5% EKG mērījumos (73/975) placebo ārstēto grupā. Pagarinājumu >60 msek konstatēja 1,6% (128/7941) un 1,2% (12/975) mērījumos attiecīgi ar ziprazidonu un placebo ārstēto pacientu grupās. QTc pagarinājumu virs 500 msek konstatēja 3 no 3266 (0,1%) pacientiem, kuri saņēma ziprazidonu un 1 no 538 (0,2%), kuri saņēma placebo. Bipolārās mānijas klīniskajos pētījumos tika iegūti līdzīgi dati.

Ilglaicīgos šizofrēnijas balstterapijas klīniskajos pētījumos atsevišķiem ar ziprazidonu ārstētiem pacientiem novērota prolaktīna līmeņa paaugstināšanās, taču lielākajai šo pacientu daļai tas normalizējās, terapiju nepārtraucot. Turklāt pārliecinošas klīniskās izpausmes (piemēram, ginekomastija un krūts dziedzeru palielināšanās) bija retas.

Pediatriskā populācija

Ar placebo kontrolētos bipolāru traucējumu pētījumos (10–17 gadu veciem pacientiem) visbiežākās nevēlamās blakusparādības (ziņošanas biežums > 10%) bija sedācija, miegainība, galvassāpes, nogurums, slikta dūša, reibonis, vemšana, samazināta ēstgriba un ekstrapiramidāli traucējumi. Ar placebo kontrolētā šizofrēnijas pētījumā (13–17 gadu veciem pacientiem) visbiežākās nevēlamās blakusparādības (ziņošanas biežums > 10%) bija miegainība un ekstrapiramidāli traucējumi. Ziprazidona drošuma profils pediatrikajā populācijā visumā atbilda pieaugušo drošuma profilam. Tomēr pediatrikos pētījumos tika novērota augsta sedācijas un miegainības incidence.

Pediatrikos klīniskos pētījumos ziprazidons tika saistīts ar līdzīgu vieglu vai mērenu no devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos, kas bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušo populācijā. Ar placebo kontrolētos pediatrikos bipolāros klīniskos pētījumos par toniski kloniskiem krampjiem un hipotensiju netika ziņots.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Dati par ziprazidona pārdozēšanu ir ierobežoti. Lielākā iekšķīgi lietotā ziprazidona apstiprinātā deva ir 12,800 mg. Šajā gadījumā tika ziņots par ekstrapiramidāliem simptomiem un 446 msek garu QTc (bez ietekmes uz sirds funkciju). Kopumā pēc pārdozēšanas visbiežāk tika ziņots par ekstrapiramidāliem simptomiem, miegainību, trīci un nemieru.

Iespējamie apziņas traucējumi, krampji vai galvas un kakla muskuļu distoniska reakcija pēc pārdozēšanas var radīt aspirācijas risku vemšanas gadījumā. Nekavējoties jāsāk kardiovaskulārā monitorēšana, ieskaitot pastāvīgu EKG monitorēšanu, lai atklātu iespējamās sirds ritma traucējumus. Specifiska antidota ziprazidonam nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antipsihotisks līdzeklis, indola atvasinājums, ATĶ kods: N05A E04.

Ziprazidonam ir augsta afinitāte pret dopamīna 2. tipa (D₂) receptoriem un vēl daudz augstāka afinitāte pret serotonīna 2_A tipa (5HT_{2A}) receptoriem. Ar pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET) nosakot receptoru blokādi 12 stundas pēc vienas 40 mg devas ievadīšanas, konstatēta serotonīna 2_A tipa receptoru blokāde par vairāk nekā 80% un D₂ receptoru blokāde vairāk par 50%. Ziprazidons mijiedarbojas arī ar serotonīna 5HT_{2C}, 5HT_{1D} un 5HT_{1A} receptoriem, demonstrējot pret tiem līdzvērtīgu vai lielāku afinitāti nekā pret D₂ receptoriem. Ziprazidonam piemīt mērena afinitāte pret neironālā serotonīna un noradrenālā transportētājiem. Ziprazidonam piemīt mērena afinitāte pret histamīna H(1) un alfa(1) receptoriem. Ziprazidonam ir niecīga afinitāte pret muskarīna M(1) receptoriem.

Konstatēts, ka ziprazidons ir gan serotonīna 2_A tipa (5HT_{2A}) receptoru, gan dopamīna 2. tipa (D₂) receptoru antagonists. Tiek uzskatīts, ka tā antipsihotisko darbību pa daļai nodrošina šo antagonistisko iedarbību kombinācija. Turklāt ziprazidonam piemīt spēcīga antagonistiska iedarbība uz 5HT_{2C} un 5HT_{1D} receptoriem, tas ir spēcīgs 5HT_{1A} receptoru agonists un tas inhibē noradrenalīna un serotonīna neironālo atpakaļsaistīšanos.

Cita klīniskajos pētījumos iegūtā informācija

Šizofrēnija

52 nedēļu ilgā pētījumā pacientiem, kuriem ziprazidons sākotnēji deva efektu, tālākā ārstēšanas gaitā tika panākta klīniska uzlabošanās: dažādās devu grupās netika konstatēta devas-efekta saistība. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar pozitīvajiem un negatīvajiem simptomiem, ziprazidons bija efektīvs, mazinot abus.

Īstermiņa pētījumos (4–6 nedēļas) svara pieauguma incidence kā nelabvēlīgs atgadījums bija zema un identiska placebo un ziprazidona grupās (kopā 0,4%). Gadu ilgā placebo kontrolētā pētījumā vidējā ķermeņa masas samazināšanās ziprazidona grupā bija 1–3 kg, salīdzinot ar 3 kg placebo grupā.

Metabolie parametri, ieskaitot ķermeņa masu un insulīnu tukšā dūšā, kopējo holesterīna un triglicerīdu līmeni, insulīna rezistences indeksu (IR), tika mērīti dubultklā salīdzinošā pētījumā. Pacientiem, kuri saņēma ziprazidonu, netika konstatētas nozīmīgas novirzes no izejas parametriem.

Plaša pēcreģistrācijas drošības pētījuma rezultāti

Tika veikts randomizēts pēcreģistrācijas pētījums 18 239 šizofrēnijas pacientiem ar apsekošanu pēc viena gada, lai noteiktu, vai ziprazidona ietekme uz QTc intervālu palielina ar pašnāvību nesaistītu mirstības risku. Dabiskos ikdienas klīniskai praksei līdzīgos apstākļos veiktais pētījums neuzrādīja atšķirību vispārējās ar pašnāvību nesaistīto mirstības rādītājos ziprazidona un olanzapīna (primārais mērķa kritērijs) grupās. Tāpat pētījuma rezultāti neuzrādīja atšķirības attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem – vispārēja mirstība, pašnāvība, pēkšņa nāve. Tomēr ziprazidona grupā tika novēroti skaitliski nedaudz lielāki mirstības rādītāji saistībā ar kardiovaskulāriem notikumiem. Ziprazidona grupā tika novērots arī statistiski lielāks dažādu iemeslu hospitalizācijas gadījumu skaits, galvenokārt dēļ atšķirības psihiatrisko hospitalizāciju skaitā.

Bipolārā mānija

Ziprazidona efektivitāte mānijas gadījumā tika noteikta divos placebo kontrolētos, dubultmaskētos, 3 nedēļu pētījumos, kur ziprazidons tika salīdzināts ar placebo, un vienā dubultmaskētā, 12 nedēļu pētījumā, kur ziprazidonu salīdzināja ar haloperidolu un placebo. Šajos pētījumos iekļāva aptuveni 850 pacientus, kuru stāvoklis atbilda bipolāro traucējumu I DSM-IV kritērijiem ar akūtām vai jauktām epizodēm ar vai bez psihotiskām pazīmēm. Psihotisko traucējumu izejas biežums šajos pētījumos bija 49,7%, 34,7% vai 34,9%. Efektivitāte tika noteikta, izmantojot mānijas novērtēšanas skalu (*Mania Rating Scale* (MRS)). Kopējo klīnisko iespaidu skala par slimības smagumu (*The Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S)) šajos pētījumos tika izmantota dažādi, kā primārās vai sekundārās efektivitātes kritērijs. Ziprazidona terapija (40–80 mg divas reizes dienā, vidējā dienas deva 120 mg) uzrādīja statistiski ticamu pārkāpumu salīdzinājumā ar placebo, vērtējot pēc MRS un CGI-S skalām pēdējā vizītē (3 nedēļa). 12 nedēļu pētījumā ārstēšana ar haloperidolu (vidējā dienas deva 16 mg) parādīja būtiski lielāku MRS rādītāju samazināšanos, salīdzinot ar ziprazidonu (vidējā dienas deva 121 mg). Ziprazidona efektivitāte tika noteikta ārstēšanas laikā no 3. līdz 12. nedēļai; ziprazidona un haloperidola iedarbība bija salīdzināma (līdzīga).

Nav ilgtermiņa klīnisko pētījumu par ziprazidona iedarbību uz maniakāli/depresīvo simptomu recidīvu profilaksi.

Pediatrikie pētījumi

Bipolārā mānija

Ziprazidona drošums ir novērtēts 237 pediatriem pacientiem (vecumā no 10 līdz 17 gadiem), kuri piedalījās vairāku bipolāras mānijas klīniskos pētījumos; kopumā 31 pediatriks pacients ar I tipa bipolāriem traucējumiem saņēma perorālu ziprazidonu vismaz 180 dienas.

4 nedēļas ilgā pētījumā pediatriem pacientiem (10-17 gadus veciem) ar bipolāru māniju starp ziprazidonu un placebo saņemotiem pacientiem nebija atšķirību ķermeņa masas tukšā dūšā, kopējā holesterīna, ZBL holesterīna vai triglicerīdu līmeņa vidējām izmaiņām, salīdzinot ar sākotnējo līmeni.

Ziprazidona efektivitāte I tipa bipolāru traucējumu ārstēšanā tika novērtēta pēcreģistrācijas pētījumā pediatriem pacientiem ($n = 171$ [drošības grupa]; $n = 168$ [ITT populācija]), kuri atbilda DSM-5 kritērijiem I tipa bipolāru traucējumu (mānijas vai jaukta tipa) sākotnējā stāvoklī. Pētījumā 4 nedēļu periodā ar placebo salīdzināja brīvi dozējamu iekšķīgi lietojamu ziprazidonu (80–160 mg dienā [40–80 mg divreiz dienā] pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 45 kg; 40–80 mg dienā [20–40 mg divreiz dienā] pacientiem, kuri sver <45 kg). Pētījums pierādīja, ka ziprazidons bija pārāks par placebo Y-MRS kopējā rādītāja pārmaiņās no sākotnējā līmeņa līdz 4. nedēļai. Pētījumā netika novērotas nekādas būtiskas atšķirības starp ziprazidonu un placebo saņemotiem pacientiem vidējās izmaiņās ķermeņa masā tukšā dūšā, kopējā holesterīna, ZBL holesterīna vai triglicerīdu līmenī, salīdzinot ar sākotnējo līmeni.

Nav veikti ilgtermiņa dubultmaskēti klīniski pētījumi, kas pētītu ziprazidona efektivitāti un panesamību bērniem un pusaudžiem.

Nav ilgstošu klīnisku pētījumu pediatriem pacientiem, kas pētītu ziprazidona efektivitāti mānijas/depresijas simptomu atkārtošanās novēršanā.

Šizofrēnija

Pediatrikā šizofrēnijas programma bija 6 nedēļas ilgs placebo kontrolēts īstermiņa pētījums (A1281134), kam sekoja 26 nedēļas ilgs atklāts pagarinātais pētījums (A1281135), kas tika izstrādāts, lai nodrošinātu informāciju par iekšķīgi lietojama ziprazidona (40–80 mg divas reizes dienā kopā ar ēdienu) efektivitāti, drošumu un panesību ilgstošas lietošanas laikā pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem (ieskaitot) ar šizofrēniju. Pfizera pārtrauca Zeldox pediatriko pētījumu par šizofrēnijas ārstēšanu efektivitātes trūkuma dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Regulāri iekšķīgi lietojot ziprazidonu kopā ar ēdienu, maksimālā koncentrācija serumā tika sasniegta 6 līdz 8 stundas pēc devas lietošanas. 20 mg devas absolūtā biopieejamība ir 60%, ja pacients ir ēdis. Farmakokinētiskie pētījumi pierādījuši, ka kopā ar ēdienu ziprazidona biopieejamība palielinās līdz 100%. Tādēļ ieteicams ziprazidonu lietot ēšanas laikā.

Izkliede

Aptuvenais izkļedes tilpums ir 1,1 l/kg. Vairāk nekā 99% ziprazidona saistās ar seruma proteīniem.

Biotransformācija un eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ziprazidonam vidēji ir 6,6 stundas. Līdzsvara koncentrācijas līmenis tiek sasniegts 1–3 dienu laikā. Intravenozi ievadīta ziprazidona vidējais klīrenss ir 5 ml/min/kg. Ap 20% no devas izdalās urīnā un ap 66% izdalās ar fekālijām.

Terapeitisko devu diapazonā no 40 līdz 80 mg divas reizes dienā ēšanas laikā, ziprazidonam ir lineāra kinētika, ja pacients ir ēdis.

Pēc iekšķīgas lietošanas ziprazidons tiek aktīvi metabolizēts un tikai pavisam neliela tā daļa izdalās nepārveidota savienojuma formā ar urīnu ($<1\%$) vai fekālijām ($<4\%$). Tiek uzskatīts, ka ziprazidona sadalīšanās noris galvenokārt pa trim metabolisma ceļiem, kuru rezultātā veidojas četri galvenie cirkulējošie metabolīti – benziotiazolpiperazīna (BITP) sulfoksīds, BITP sulfons, ziprazidona

sulfoksīds un S-metildihidroziprazidons. Nepārveidots ziprazidons veido aptuveni 44% no visiem ar preparātu saistītiem savienojumiem serumā.

Ziprazidona primārā metabolizācija noris pa diviem ceļiem: reducēšanas un metilēšanas, izveidojot S-metildihidroziprazidonu, kas veido apmēram divas trešdaļas metabolisma un atlikušo trešdaļu oksidatīvā metabolisma. *In vitro* pētījumi, kur izmantoja cilvēka aknu subcelulāras frakcijas, liecina, ka S-metildihidroziprazidons tiek izveidots divos posmos. Šie pētījumi rāda, ka pirmo posmu nosaka galvenokārt ķīmiska reducēšana ar glutationu, kā arī aldehīda oksidāzes īstenota enzimatiska reducēšana. Otrais posms ir tiola metiltransferāzes īstenota metilēšana. *In vitro* pētījumi liecina, ka CYP3A4 ir galvenais ziprazidona oksidatīvā metabolisma katalizējošais citohroms P450, bet iespējams, ka šajā procesā nelielu ieguldījumu sniedz arī CYP1A.

In vitro pētījumos ir noteikts, ka ziprazidonam, S-metildihidroziprazidonam un ziprazodona sulfoksīdam, ir kopīgas īpašības, kas nosaka QTc pagarināšanās efektu. S-metildihidroziprazidons galvenokārt tiek eliminēts fekālējās ar žulti un nedaudz caur CYP3A4 katalizēto metabolismu. Ziprazodona sulfoksīds tiek eliminēts caur nierēm un sekundāri caur CYP3A4 metabolismu.

Īpašas populācijas

Pacientu farmakokinētiskais skrīnings neatklāja nekādas nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības starp smēķētājiem un nesmēķētājiem.

Netika konstatētas nekādas klīniski nozīmīgas vecuma vai dzimuma atšķirības ziprazidona farmakokinētikā.

Sakarā ar faktu, ka nieru klīrenss ļoti maz ietekmē ziprazidona klīrensu, pētījumos subjektiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem netika konstatēts progresējošs ziprazidona ekspozīcijas pieaugums. Lietojot ziprazidonu iekšķīgi 20 mg divas reizes dienā septiņas dienas, ekspozīcija subjektiem ar vieglu (kreatinīna klīrenss 30–60 ml/min), mērenu (kreatinīna klīrenss 10–29 ml/min) un smagu nieru mazspēju (nepieciešama dialīze) attiecīgi bija 146%, 87% un 75% no veselu subjektu ekspozīcijas (kreatinīna klīrenss >70 ml/min). Nav zināms, vai šiem pacientiem metabolītu koncentrācija serumā pieaug.

Pacientiem ar cirozes radītiem maz izteiktiem un mēreniem aknu darbības traucējumiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh*), preparātu lietojot iekšķīgi, koncentrācijas serumā bija par 30% augstāka, un terminālais eliminācijas pusperiods bija par 2 stundām garāks nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Aknu mazspējas ietekme uz metabolītu koncentrāciju serumā nav zināma.

5.3. Prekliniskie dati par drošumu

Prekliniskos standartpētījumos iegūtie dati par drošumu farmakoloģiju, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētot ietekmi uz reproduktīvo funkciju žurkām un trušiem, teratogēnas īpašības ziprazidonam netika konstatētas. Nelabvēlīga ietekme uz auglību un samazināta dzīvnieku mazuļu masa tika konstatēta, ievadot devas, kas izraisa toksiskumu mātei, piemēram, samazina masas pieaugumu. Dodot preparātu devās, kas mātītes plazmā koncentrācijas ziņā bija atbilstošas maksimālai koncentrācijai cilvēkiem, lietojot terapeitiskās devas, jaundzimušajiem mazuļiem novēroja palielinātu perinatālo mirstību un aizkavētu funkcionālo attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Laktozes monohidrāts

Preželatinizēta kukurūzas ciete

Magnija stearāts.

Kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Nātrija laurilsulfāts (nātrija dodecilsulfāts)

Indigoīns (E132, tikai 40 mg un 80 mg kapsulās).

Uzraksta tinte:

Šellaks

Propilēnglikols (E1520)

Amonija hidroksīds (E527)

Kālija hidroksīds (E525)

Melnais dzelzs oksīds (E172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ziprazidona kapsulas ir alumīnija folija blisteros, iepakotas kartona kastītēs pa 14, 20, 30, 50, 56, 60 vai 100 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

40 mg: 02-0269

60 mg: 02-0270

80 mg: 02-0271

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 4. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 25. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2022