

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZELDOX 60 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Ziprasidon hidroklorür monohidrat 67,95 mg
(60 mg ziprasidona eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıyr kaynaklı) 131,74 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Kapsül.

No. 3 beyaz/beyaz kilitli tip sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZELDOX şizofreni ve ilişkili psikozların tedavisinde endikedir.

Hekim ziprasidonun QT aralığını uzatma potansiyelini göz önünde bulundurmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Ziprasidon erişkinlerde ve 10-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde, karma ya da psikotik özellikleri olsun olmasın manik epizodların kısa süreli tedavisinde endikedir (Bipolar bozukluğun idame tedavisinde atakları önlemek amacıyla kullanımı konusunda ise yeterli kanıt yoktur (bkz. Bölüm 4.2)).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Şizofreni ve bipolar maninin akut tedavisinde yetişkinler için tavsiye edilen doz yemeklerle birlikte günde iki defa 40 mg'dır (bkz. Bölüm 5.2). Günlük doz, bireysel klinik duruma göre maksimum günde iki defa 80 mg'a kadar artırılabilir. Gerekliyse tavsiye edilen maksimum günlük doza en erken tedavinin 3. gününde ulaşılabilir.

Ziprasidon doz bağımlı bir şekilde QT süresinde uzamaya neden olduğundan maksimum dozu aşmamak özellikle önem arz eder. Ziprasidonun 160 mg/gün dozunun üzerindeki dozlarda kullanımına ilişkin güvenlilik verileri yetersizdir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Şizofreni idame tedavisinde, ziprasidon en düşük etkin dozda kullanılmalıdır.

Bipolar bozuklukta görülen akut manik veya mikst epizodların tedavisinde tavsiye edilen başlangıç dozu yemeklerle birlikte günde iki defa 40 mg'dır. İkinci gün, günde iki kez olmak kaydı ile doz 60 veya 80 mg'a çıkarılmalı, takip eden günlerde etkililik ve toleransa bağlı olarak günde iki defa 40–80 mg arasında kullanılır. Esnek dozlu klinik çalışmalarda ortalama günlük doz yaklaşık 120 mg'dır.

Bipolar mani için kullanımda başlangıç tedavisiyle alınan yanıtın idamesine veya yeni manik nöbetlerin önlenmesine yönelik ziprasidonun uzun dönemli (3 haftadan daha uzun dönem gibi) kullanımını destekleyen sistematik veri bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Kapsüller yemekle birlikte alınmalı ve ilacın emilimini etkileyebileceğinden çiğnenmeden, ezilmeden veya açılmadan bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda rutin olarak düşük bir başlangıç dozu gerekli değildir, ama klinik duruma göre karar verilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Ziprasidon veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

QT aralığında uzama olduğu bilinen hastalarda, konjenital uzun QT sendromu, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, dekompanse kalp yetmezliği, sınıf IA ve sınıf III antiaritmik ilaçlarla tedavi edilen aritmilerde kontrendikedir.

QT aralığını uzatan sınıf IA ve III antiaritmikler, arsenik trioksit, halofantrin, levomethadil asetat, mesoridazin, tioridazin, pimozit, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, dolasetron mesilat, meflokin, sertindol ya da sisaprid ile eş zamanlı tedavilerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ziprasidon tedavisinin önerilmediği hastaları tanımlayabilmek için, hastanın aile öyküsünün de dahil olduğu öyküsü alınmalı, fizik muayenesinin ardından hastanın tıbbi değerlendirmesi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

QT aralığı uzaması ve ani ölüm riski

Ziprasidon QT aralığında doza bağlı hafif-orta dereceli bir uzamaya neden olur (bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1). Dolayısıyla ziprasidon QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5). Belirgin bradikardisi olan dikkat edilmesi önerilir. Hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları malign aritmilerin riskini artırır ve ziprasidon tedavisine başlanmadan önce düzeltilmelidir. Stabil kardiyak rahatsızlığı olan hastalar tedavi edilecekse, tedaviye başlamadan önce bir EKG incelemesi düşünülmelidir.

Palpatasyon, baş dönmesi, senkop ve nöbet gibi kardiyak semptomlar gelişirse, malign kardiyak aritmi olasılığı düşünülmelidir ve EKG'yi de içeren bir kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. QTc aralığı 500 milisaniyeden büyük ise tedavinin durdurulması önerilir (bkz. Bölüm 4.3).

Pazarlama sonrası toplanan verilerde, ziprasidon kullanan birden fazla risk faktörü olan hastalarda seyrek olarak torsade de pointes bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Şizofreni tedavisinde ziprasidonun etkililik ve güvenliliği çocuklarda ve adolesanlarda belirlenmemiştir.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

Nadir fakat potansiyel olarak fatal bir durum olan NMS, ziprasidon da dahil olmak üzere antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında bildirilmiştir. Hastada NMS olduğunu düşündüren belirti ve semptomlar gelişirse veya NMS'nin ek klinik belirtileri olmaksızın açıklanamayan yüksek ateş ortaya çıkarsa, tüm antipsikotik ilaçlar derhal kesilmelidir.

Ciddi kutanöz advers reaksiyonlar

Ziprasidon maruziyeti ile eozinofili ve sistemik semptomlar reaksiyonu (DRESS) bildirilmiştir. DRESS, cilt reaksiyonu (döküntü veya ekzfoliyatif dermatit gibi), eozinofili, lenfadenopati ve ateş, hepatit, nefrit, pnömoni, miyokardit ve perikardit gibi bir veya daha fazla sistemik komplikasyonun üçlü ve daha çoklu kombinasyonunu içerir.

Ziprasidon maruziyeti ile Stevens-Johnson sendromu gibi diğer ciddi kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Ciddi kutanöz advers reaksiyonlar fatal olabilir. Bu tip şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar ortaya çıktığında ziprasidon kullanımı sonlandırılmalıdır.

Tardif diskinezi

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi ziprasidon için de uzun süreli kullanımlarda tardif diskinezi ve diğer tardif ekstrapiramidal sendromlara yol açma potansiyeli vardır. Bipolar bozukluğu olan hastaların özellikle bu kategorideki semptomlara eğilimli olduğu bilinmektedir. Bu durum tedavi süresi uzadıkça ve yaş arttıkça daha sık görülür. Tardif diskinezi belirti ve semptomları görülür ise doz azaltılması veya ilacın bırakılması düşünülmelidir.

Düşme

Ziprasidon düşmeye neden olabilecek uyuklama, sersemlik hissi, ortostatik hipotansiyon ve yürüme güçlüğüne yol açabilir. Yüksek risk taşıyan hastaları (örn, yaşlılar veya güçsüz hastalar) tedavi ederken dikkatli olunmalı ve düşük bir başlangıç dozu düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Nöbet (Konvülsiyon)

Nöbet hikayesi olan hastaların tedavisinde dikkatli olunması önerilir.

Klinik araştırmalar sırasında, ziprasidon ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde nöbetler oluşmuştur. Bu vakaların çoğunda, nöbet oluşumuna katkıda bulunabilen, karışıklığa neden olan faktörler bulunmuştur. Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi ziprasidon, nöbet hikayesi ya da Alzheimer tipi demans gibi nöbet eşliğini potansiyel olarak azaltan rahatsızlıkları olan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır. Nöbet eşliğini potansiyel olarak azaltan rahatsızlıklar, 65 yaş veya üzeri popülasyonda daha yaygın olabilir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar düşünülmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır ve bu grupta ziprasidon dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Demanslı popülasyonda serebrovasküler olay için yüksek risk

Bazı atipik antipsikotik ilaçları kullanan, yaşlı demanslı hasta popülasyonu üzerinde yapılan randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda serebrovasküler yan etkilerin yaklaşık üç kat arttığı görülmüştür. Bu yüksek risk için mekanizma bilinmemektedir. Risk artması, diğer antipsikotikler veya diğer hasta popülasyonları için göz ardı edilemez. Ziprasidon felç için risk faktörü bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Demanslı olan yaşlı hastalarda yüksek mortalite

Ziprasidonun da dahil olduğu konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar, demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır. Demanslı olan yaşlı hastalarda yapılmış iki büyük gözlemsel çalışmanın verilerinde; antipsikotik ile tedavi edilenlerde, antipsikotik ile tedavi edilmeyenlere göre ölüm riskinde küçük bir artış ve/veya serebrovasküler advers olaylarda potansiyel küçük bir artış olduğu gösterilmiştir. Riskin büyüklüğünü kesin olarak tahmin edebilmek için yeterli veri yoktur ve artmış riskin nedeni bilinmemektedir.

Ziprasidon, demansa bağlı davranış bozukluğu olan yaşlı hastaların tedavisi için onaylanmamıştır.

Venöz tromboembolik olay

Antipsikotik ilaçların kullanımı ile venöz tromboembolik olay (VTE) vakaları bildirilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi gören hastalar, sıklıkla VTE açısından risk faktörleri taşıdıklarından, VTE için olası tüm risk faktörleri, ziprasidon ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında belirlenmeli ve önleyici tedbirler alınmalıdır.

Priapizm

Ziprasidonun da dahil olduğu antipsikotik ilaçların kullanımı esnasında priapizm vakaları bildirilmiştir. Bu advers reaksiyon, diğer psikotrop ilaçlar ile olduğu gibi, doza bağlı olarak

ortaya çıkmamış ve tedavinin süresi ile ilişkilendirilememiştir.

Metabolik değişiklikler

Atipik antipsikotik ilaçlar, kardiyovasküler/serebrovasküler riski arttırabilen metabolik değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Bu metabolik değişiklikler; hiperglisemi, dislipidemi ve vücut ağırlığı artışını içerir. Bu sınıftaki ilaçların hepsinin bazı metabolik değişikliklere yol açtığı bilinmekle birlikte her ilacın kendine ait risk profili vardır.

Hiperglisemi ve diabetes mellitus

Atipik antipsikotiklere başlayan, diabetes mellitus tanısı konmuş hastalar, glukoz kontrolünün kötüleşmesi açısından düzenli olarak izlenmelidir. Atipik antipsikotiklerle tedaviye başlayan ve diabetes mellitusa yönelik risk faktörleri (örn. obezite, diyabete ilişkin aile öyküsü) bulunan hastalar, tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında periyodik olarak açlık kan şekeri testine tabi tutulmalıdır. Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen tüm hastalar polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük dahil, hiperglisemi semptomları açısından izlenmelidir. Atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında hiperglisemi semptomları geliştiren hastalar, açlık kan şekeri testine tabi tutulmalıdır. Bazı durumlarda, atipik antipsikotik kesildiğinde hiperglisemi düzelmiştir; ancak, şüpheli ilacın kesilmesine rağmen, bazı hastalarda antidiyabetik tedavinin devam etmesi gerekmiştir.

Dislipidemi

Atipik antipsikotikler ile tedavi gören hastalarda, lipit seviyelerinde istenmeyen değişimler raporlanmıştır.

Vücut ağırlığında artış

Atipik antipsikotik kullanımı ile vücut ağırlığında artış gözlemlenmiştir. Vücut ağırlığının izlenmesi tavsiye olunur.

Döküntü

Ziprasidonla yapılan pazarlama öncesi araştırmalarda, hastaların yaklaşık %5'inde döküntü ve/veya ürtiker gelişmiştir; bu vakaların yaklaşık altıda birinde tedavi kesilmiştir. Döküntü oluşumu ziprasidon dozuyla ilgilidir; öte yandan, bulgu, daha uzun maruziyet süresiyle de açıklanabilir. Döküntüsü olan birkaç hastada, beyaz kan hücrelerinde artış gibi ilişkili sistemik hastalığa ait belirti ve semptomlar bulunmuştur. Hastaların çoğu, ziprasidonun kesilmesinden sonra ve/veya antihistaminik ya da steroidlerle ek tedaviyle birlikte hemen iyileşmiştir ve bu olayları yaşayan tüm hastaların tamamen iyileştiği rapor edilmiştir. Alternatif etiolojinin tanımlanamadığı döküntünün görülmesinden sonra ziprasidon kesilmelidir.

Ortostatik hipotansiyon

Ziprasidon, muhtemelen α_1 -adrenerjik antagonist özelliklerine bağlı olarak; baş dönmesi, taşikardi ve bazı hastalarda (özellikle başlangıç doz titrasyonu sırasında) senkopla ilişkilendirilen ortostatik hipotansiyonu indükleyebilir. Senkop, ziprasidonla tedavi edilen hastaların %0,6'sında rapor edilmiştir.

Ziprasidon, bilinen kardiyovasküler hastalığı (miyokard enfarktüsü veya iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği veya iletim anormallikleri hikayesi), serebrovasküler hastalığı veya hastaları hipotansiyona yatkın hale getirecek rahatsızlıkları (dehidrasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaçlarla tedavi) olan hastalarda özellikle dikkatli biçimde kullanılmalıdır.

Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı

olarak geçici lökopeni/nötropeni ve agranülositoz (ölümcül vakalar da dahil olmak üzere) vakaları bildirilmiştir.

Nötropeni veya lökopeni için olası risk faktörleri; önceden var olan düşük beyaz kan hücresi (akyuvar) sayısı ve ilaca bağlı nötropeni veya lökopeni hikayesidir. Bu tür hastaların tam kan sayımları tedavinin ilk birkaç ayı boyunca sık sık izlenmeli ve herhangi bir başka nedensel faktör olmadan akyuvar sayısında düşüş meydana gelirse ziprasidon kullanımı bırakılmalıdır.

Nötropeni hastaları ise ateş, diğer semptomlar veya enfeksiyon belirtileri açısından dikkatli izlenmelidir ve eğer bu belirtiler meydana gelmişse derhal tedavi edilmelidir. Şiddetli nötropenili hastalar (mutlak nötrofil sayısı < 1.000/mm³) ziprasidon tedavisini bırakmalıdır ve akyuvar değerleri düzeline kadar takip edilmelidir.

Disfaji

Özofageal dismotilite ve aspirasyon, antipsikotik ilaç kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Aspirasyon pnömonisi, özellikle ilerlemiş Alzheimer tipi demansı olan yaşlı hastalarda, morbidite ve mortalitenin yaygın bir nedenidir. Ziprasidon ve diğer antipsikotik ilaçlar, aspirasyon pnömonisi riski bulunan hastalarda dikkatli biçimde kullanılmalıdır.

Hiperprolaktinemi

Dopamin D₂ reseptörlerini antagonize eden diğer ilaçlarda olduğu gibi ziprasidon, insanlarda prolaktin düzeylerini yükseltir. Prolaktin düzeylerindeki artış, bu bileşikle hayvanlarda yapılan çalışmalarda da gözlenmiş ve farelerde meme bezi neoplazisindeki artışla ilişkilendirilmiştir; sıçanlarda benzer etki gözlenmemiştir. Doku kültürü deneyleri, insan meme kanserinin yaklaşık üçte birinin, *in vitro* olarak prolaktine bağlı olduğunu göstermektedir. Bu, bu ilaçların reçetelendirilmesi önceden meme kanseri saptanmış bir hasta için düşünülmüyorsa bu durum potansiyel önemi olan bir faktördür. Prolaktin seviyesinin (düzeyinin) yükselmesine neden olan ilaçlar, galaktore, amenore, jinekomasti ve empotans gibi rahatsızlıklara yol açabilirler. Öte yandan, serum prolaktin düzeylerindeki artışın klinik anlamlılığı çoğu hasta için bilinmemektedir. Bugüne kadar yürütülen klinik veya epidemiyolojik çalışmalar, insanlarda tümör oluşumu ile bu ilaç sınıfının kronik uygulaması arasında bir ilişki ortaya koymamıştır. Mevcut kanıtın şu anda kesin olamayacak kadar sınırlı olduğu düşünülmektedir. Uzun süre devam eden hiperprolaktinemi, hipogonadizm ile ilişkiliyse kemik yoğunluğunda azalmaya yol açabilir.

Kognitif ve motor bozukluk potansiyeli

Somnolans, ziprasidonla tedavi edilen hastalarda yaygın olarak rapor edilen bir istenmeyen etkidir. 4 ve 6 haftalık plasebo kontrollü araştırmalarda, somnolans, plasebo hastalarının %7'sine karşı ziprasidon alan hastaların %14'ünde rapor edilmiştir. Kısa süreli klinik araştırmalarda, somnolans, yetişkin hastaların %0,3'ünde çalışmayı bırakmaya neden olmuştur. Ziprasidonun karar yetisi, düşünme veya motor becerilerini bozma potansiyeli olduğundan, ziprasidon tedavisinin kendilerini olumsuz yönde etkilemeyeceğinden makul düzeyde emin olana dek hastalar, motorlu araç (otomobil dahil) veya tehlikeli makine kullanma gibi zihinsel uyanıklık gerektiren aktiviteleri gerçekleştirme konusunda uyarılmalıdır.

Vücut sıcaklığını düzenleme

Pazarlama öncesi araştırmalarda ziprasidon ile rapor edilmemesine rağmen, vücudun merkezi vücut sıcaklığını düşürme yetisinin bozulması, antipsikotik ajanlarla ilişkilendirilmiştir. Zorlu egzersiz yapma, aşırı sığağa maruz kalma, antikolinergik aktivitesi olan eş zamanlı ilaç alma veya

dehidrasyona maruz kalma gibi merkezi vücut sıcaklığında artışa katkıda bulunabilecek rahatsızlıklar yaşayacak hastalar için ziprasidon reçete edilirken uygun düzeyde dikkat önerilmektedir.

İntihar

İntihar girişimi olasılığı, psikotik hastalık veya bipolar bozukluğun doğasında mevcuttur; yüksek risk taşıyan hastalarda ilaç tedavisi yakından takip edilmelidir. Doz aşımı riskini azaltmak için hastanın tedavisini en iyi şekilde sürdürebildiği, en düşük ziprasidon miktarını içeren kapsül formu reçetelendirilmelidir.

SSS İlaçları/Alkol

Ziprasidonun primer SSS etkileri göz önüne alındığında, dopaminerjik ve serotonerjik sistemler üzerinde etkisi olan ilaçlar da dahil olmak üzere başka santral etkili ilaçlar ya da alkol ile birlikte alındığında dikkatli olunmalıdır.

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Ziprasidon maruziyetine bağlı olarak DRESS vakaları raporlanmıştır. DRESS kütanöz reaksiyon (kaşıntı ya da ekfoliyatif dermatit gibi), eozinofili, ateş, lenfadenopati ve bir ya da birden çok sistemik komplikasyondan (hepatit, nefrit, pnömoni, miyokardit ve perikardit gibi) en az üçünün birlikte görülmesiyle oluşmaktadır. DRESS bazen ölümcüldür. DRESS'ten şüphe edilmesi durumunda ziprasidon kesilmelidir.

Uyku apnesi sendromu

ZELDOX kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda ZELDOX kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Laboratuvar testleri

Ziprasidon tedavisi düşünülen hastalarda, belirgin elektrolit dengesizliği riski varsa başlangıç serum potasyum ve magnezyum değerleri ölçülmelidir.

Tedaviye başlamadan önce düşük serum potasyum ve magnezyum yerine konmalıdır.

Ziprasidon tedavisi sırasında diüretik kullanımına başlayan hastalarda periyodik olarak serum potasyum ve magnezyum ölçümlerine ihtiyaç vardır.

Sürekli QTc ölçümleri >500 milisaniye olan hastalarda ziprasidon bırakılmalıdır.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz- galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:

Ziprasidon ve QT aralığını uzatan diğer ilaçlar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Ziprasidon ve bu ilaçların aditif etkileri göz ardı edilemez. Dolayısıyla ziprasidon: sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler, arsenik trioksit, halofantrin, levometadil asetat, mezoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, dolasetron mesilat, meflokin, klorpromazin, takrolimus, sertindol, dofetilid,

sotalol, kinidin, droperidol, pentamidin, probukol veya sisaprid gibi QT aralığını uzatan ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Ziprasidonun diğer tıbbi ürünlerle etkileşimi üzerine çalışmalar yetişkinler için yapılmıştır.

Santral Sinir Sistemi (SSS) ilaçları/Alkol

Ziprasidonun primer etkileri göz önüne alındığında diğer santral etkili ajanlar ve alkol ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Ziprasidonun diğer ilaçlar üzerine etkisi

Dekstrometorfan:

Dekstrometorfan ile yapılan bir *in vivo* çalışma, günde iki kez 40 mg ziprasidon uygulandıktan sonra elde edilenden %50 düşük plazma konsantrasyonlarında CYP2D6'da belirgin bir inhibisyon göstermemiştir. *In vitro* veriler ziprasidonun CYP2D6 ve CYP3A4'ün orta dereceli bir inhibitörü olabileceğini göstermiştir, fakat ziprasidonun bu sitokrom P450 izoformları ile metabolize edilen ilaçların farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı bir şekilde etkilemesi beklenmez.

Oral kontraseptifler:

In vivo çalışmalarda ziprasidonun uygulaması östrojen (CYP3A4 substratı olan etinil östradiol) veya progesteron bileşenlerinin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

Lityum:

Ziprasidonun beraber uygulanmasının lityum farmakokinetiği üzerine bir etkisi olmamıştır.

Ziprasidon ve lityum kardiyak iletimde değişimler yapabildiklerinden, birlikte uygulanmaları, aritmiler dahil farmakodinamik etkileşimler bakımından bir risk oluşturabilir. Ancak, kontrollü klinik çalışmalarda, ziprasidon ve lityumun birlikte kullanılmasının, lityumun tek başına kullanılmasına göre klinik riski yükselttiği kanıtlanmamıştır.

Duygudurum stabilize edici bir ilaç olan karbamazepin ile birlikte uygulama üzerine sınırlı veriler vardır.

Her iki ilacın ortak metabolik yollarının sınırlı olması nedeni ile, ziprasidon ve valproatın farmakokinetik etkileşim ihtimali azdır. Bir çalışmada, hastalarda valproatın ziprasidon ile birlikte kullanımı, valproatın plasebo ile birlikte kullanımı ile karşılaştırılmış olup, valproatın ziprasidon ile birlikte kullanımında, valproatın ortalama konsantrasyonunun terapötik sınırlar içerisinde kaldığı gözlemlenmiştir.

Diğer ilaçların ziprasidon üzerine etkisi

CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (400 mg/gün) ayrıca P-glikoprotein (P-gp) de inhibe eder, ziprasidonun serum konsantrasyonlarını <%40 artırmıştır. Beklenen ziprasidon T_{max} değerinde, S-metil-dihidroziprasidon ve ziprasidon sülfoksidin serum konsantrasyonları, sırasıyla %55 ve %8 artmıştır. Herhangi bir ek QTc uzaması gözlenmemiştir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasına bağlı olarak meydana gelen farmakokinetik değişikliklerin klinik olarak önemli olması beklenmez, dolayısıyla doz ayarlaması gerekli değildir. *In vitro* çalışmalar ve hayvan çalışmaları, ziprasidonun P-gp substratı olabileceğini

göstermiştir. İnsan plazma konsantrasyonları için *in vivo* ilişki bilinmemektedir. Ziprasidon CYP3A4'ün substratı olduğundan ayrıca CYP3A4 ve P-gp oluşumu ile ilişkili olduğundan; karbamazepin, rifampin ve St John's Wort gibi CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri ile eş zamanlı kullanıldıklarında ziprasidonun plazma konsantrasyonunu düşürebilirler.

CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (400 mg/gün) ile 5 gün süren tedavi, ziprasidonun eğri altı alan (EAA) ve Cmaks değerlerini yaklaşık %35-40 artırmıştır. Diğer CYP3A4 inhibitörlerinin de benzer etkileri olabilir.

21 gün boyunca günde iki kez 200 mg karbamazepin (CYP3A4 indükleyicisi) tedavisi EAA değerinde yaklaşık %35'ik bir düşüşe yol açmıştır. Karbamazepinin daha yüksek dozlarıyla bu etki artabilir.

Antiasit:

Alüminyum ve magnezyum içeren antasidlerin çoklu dozlarının tokluk durumunda ziprasidon farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Nonspesifik bir CYP enzim inhibitörü olan simetidin, ziprasidonun farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilemez.

Serotonerjik tıbbi ürünler:

İzole vakalarda, ziprasidon ile SSRI'lar gibi diğer serotonerjik tıbbi ürünlerin kombine terapötik kullanımı ile ilgili geçici serotonin sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Serotonin sendromunun belirtileri konfüzyon, ajitasyon, ateş, terleme, ataksi, hiperrefleksi, miyoklonus ve diyareyi içerir.

Protein bağlama:

Ziprasidon, plazma proteinlerine yoğun bir şekilde bağlanır. Ziprasidonun *in vitro* plazma protein bağlanması, yüksek oranda proteine bağlanan iki ilaç olan varfarin veya propranolol tarafından değiştirilmemiştir ve ziprasidon bu ilaçların insan plazmasındaki bağlanmasını değiştirmemiştir. Bu nedenle, yer değiştirmeye bağlı olarak ziprasidon ile ilaç etkileşimi potansiyeli olası değildir.

Yemeklerle etkileşim

Tok karnına alınan 20 mg dozun mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. Ziprasidon absorpsiyonu, gıdaların varlığında iki katına kadar artar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda yapılmış çalışma yoktur, dolayısıyla ziprasidon alan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara uygun bir kontraseptif yöntem uygulamaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Ziprasidon için, gebelerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebe kadınlar üzerinde çalışma yapılmamıştır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben ekstrapiramidal semptomlar ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Yeni doğanda bildirilen semptomlar arasında ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozuklukları bulunmaktadır. Gebelikte ziprasidon yalnızca, anne için beklenen muhtemel yararın fetus için muhtemel riskten fazla olması halinde kullanılmalıdır. Hamilelik sırasında ziprasidonun kesilmesi gerekiyorsa, aniden yapılmamalıdır.

İnsanlar üzerinde deneyim sınırlı olduğu için, anneye beklenen yarar, fetüs için potansiyel riskten daha ağır basmadıkça, hamilelik sırasında ziprasidonun verilmesi tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarla yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Yapılan tek bir olgu çalışmasında ziprasidonun anne sütüne geçebildiği saptanmıştır. Hastalara ziprasidon alırken bebeklerini emzirmemeleri önerilmelidir. Tedavi gerekli olduğu takdirde, emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Ziprasidona maruz kalan kadınlar ve erkeklerle yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Üreme üzerine toksisite çalışmaları maternal toksisite ve/veya sedasyona yol açan dozlarda üreme üzerine istenmeyen etkiler göstermiştir. Terotojeniteye dair bir kanıt bulunmamıştır. (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Ziprasidon somnolansa neden olabilir ve araç ve makine kullanma kabiliyetini etkileyebilir. Araç veya makine kullanacak kişilerde dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

ZELDOX kapsül, klinik araştırmalar (bkz. Bölüm 5.1) sırasında yaklaşık 6.500 hastaya uygulanmıştır. Şizofreni klinik çalışmalarında en sık gözlenen advers ilaç etkileri insomnia,

somnolans, baş ağrısı ve ajitasyon olmuştur. Bipolar bozukluk klinik çalışmalarında en sık gözlenen advers ilaç etkileri sedasyon, baş ağrısı ve somnolans olmuştur.

Aşağıdaki tablo kontrollü şizofreni ve bipolar bozukluk çalışmalarına dayanan advers ilaç reaksiyonlarını içermektedir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda listelenmiş olan yan etkiler altta yatan hastalıklar ve/veya birlikte kullanılan ilaçlar ile de ilgili olabilir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek : Lenfopeni, eozinofil sayısında artma

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Hipersensitivite

Seyrek : Anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan : Hiperprolaktinemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : İştah artması

Seyrek : Hipokalsemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın : İnsomnia

Yaygın : Mani, ajitasyon, anksiyete, huzursuzluk

Yaygın olmayan : Panik atak, kabus görme, sinirlilik, depresif semptomlar, libidonun azalması

Seyrek : Hipomani, bradifreni, anorgazmi, tekdüze duygulanım

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Somnolans, baş ağrısı

Yaygın : Distoni, ekstrapiramidal bozukluk, parkinsonizm, dişli çark rijiditesi, hipokinezi, tardif diskinezi, diskinezi, hipertoni, akatizi, tremor, baş dönmesi, sedasyon.

Yaygın olmayan : Senkop, grand mal konvülsiyon, ataksi, hiperkinezi, akinezi, konuşma bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, yürüme güçlüğü, salya akması, parestezi, hipoestezi, dizartri, dikkatini toplamada zorluk, hipersomni, letarji

Seyrek : Nöroleptik malign sendrom, serotonin sendromu, yüz sarkması, parezi

Göz hastalıkları

Yaygın	: Bulanık görme, görmede azalma
Yaygın olmayan	: Okülojirik kriz, fotofobi, göz kuruluğu
Seyrek	: Ambliyopi, gözde kaşınma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan	: Vertigo, kulak çınlaması, kulak ağrısı
----------------	--

Kardiyak hastalıklar

Yaygın	: Taşikardi
Yaygın olmayan	: Palpitasyon
Seyrek	: Torsades de pointes

Vasküler hastalıklar

Yaygın	: Hipertansiyon
Yaygın olmayan	: Hipertansif kriz, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon
Seyrek	: Sistolik hipertansiyon, diastolik hipertansiyon, değişken kan basıncı
Bilinmiyor	: Venöz embolisi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan	: Boğazda sıkışma hissi, dispne, orofaringeal ağrı
Seyrek	: Laringospazm, hıçkırık, uyku apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın	: Kusma, diyare, bulantı, kabızlık, salivasyonda artış, ağız kuruluğu, dispepsi
Yaygın olmayan	: Disfaji, gastrit, gastro-özofajal reflü, abdominal rahatsızlık hissi, dilde şişme, dilde rahatsızlık, gaz
Seyrek	: Sulu dışkı

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın	: Döküntü
Yaygın olmayan	: Ürtiker, döküntü, makülopapüler döküntü, akne, alopesi
Seyrek	: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), psöriasis, anjiyoödem, alerjik dermatiti, yüzde şişme, eritem, papüler döküntü, ciltte yanma hissi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın	: Kas rijiditesi
Yaygın olmayan	: Tortikoliz, kas spazmları, eklemlerde ağrı, kas-iskelet rahatsızlıkları, eklemlerde sertlik
Seyrek	: Trismus

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan	: Üriner inkontinans, idrar yapmaya başlayamama, dizüri
Seyrek	: Enürezis, üriner retansiyon

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın	: Erkeklerde cinsel disfonksiyon
Yaygın olmayan	: Galaktore, jinekomasti, amenore
Seyrek	: Priapizm, ereksiyonda artma, erektil disfonksiyon

Gebelik, puerperiyum ve perinatal döneme ilişkin hastalıklar

Seyrek	: Yenidoğanlarda ilaç çekilme sendromu (bkz. Bölüm 4.6)
--------	---

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın	: Pireksi, ağrı, asteni, yorgunluk
Yaygın olmayan	: Göğüste rahatsızlık, kırıklık, susama hissi
Seyrek	: Sıcak basması

Araştırmalar

Yaygın	: Kilo kaybı, kilo alma
Yaygın olmayan	: Elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Seyrek	: Kanda laktat dehidrogenazda artma

Kısa ve uzun dönemde ziprasidon ile şizofreni ve bipolar bozuklukta yapılan klinik araştırmalarda, tonik klonik nöbet ve hipotansiyon insidansı yaygın değildir ve ziprasidon ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında meydana gelmiştir.

Ziprasidon QT aralığında doza bağımlı hafif-orta dereceli bir uzama meydana getirir (bkz. Bölüm 5.1). Şizofreni klinik çalışmalarında ziprasidon ile tedavi edilen hastaların %12,3'ünün (976/7.941), plasebo alan hastaların ise %7,5'unun (73/975) EKG'lerinde 30-60 milisaniyelik bir artış gözlenmiştir. 60 milisaniyeden daha fazla bir uzama ziprasidon ve plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %1,6 (128/7.941) ve %1,2'sinde (12/975) gözlenmiştir. QTc aralığının 500 milisaniyeden daha fazla olmasının insidansı ziprasidon ile tedavi edilen toplam 3.266 hastada 3 (%0,1), plasebo ile tedavi edilen toplam 538 hastada 1 (%0,2)'dir. Bipolar mani alanında yapılan klinik çalışmalarda da benzer bulgular gözlenmiştir.

Şizofreni klinik araştırmalarında uzun dönemli idame tedavisinde ziprasidon ile tedavi edilen hastalarda prolaktin seviyeleri bazen yükselmiştir, fakat çoğu hastada tedavi kesilmeksizin normal değerlere dönmüştür. Ayrıca potansiyel klinik belirtiler (örn; jinekomasti, göğüslerde büyüme) nadiren olmuştur.

Pediyatrik ve adolesan popülasyon

Bir plasebo kontrollü bipolar bozukluk çalışmasında (10-17 yaşlar) en sık görülen istenmeyen etkiler (sıklığı >%10 olarak bildirilmiştir) sedasyon, somnolans, baş ağrısı, yorgunluk, bulantı ve baş dönmesidir. Bir plasebo kontrollü şizofreni çalışmasında (13-17 yaşlar) en sık görülen istenmeyen etkiler (sıklığı >%10 olarak bildirilmiştir) somnolans ve ekstrapiramidal bozukluktur. Bu kişilerde istenmeyen etkilerin sıklık, çeşit ve ciddiyeti genellikle ziprasidon ile tedavi gören bipolar bozukluk veya şizofreni hastası yetişkinler ile benzer olmuştur.

Pediyatrik hastalarda bipolar ve şizofreni klinik çalışmalarında ziprasidon, yetişkin popülasyonu ile benzer şekilde, hafif şiddetten orta şiddete olmak üzere doza bağlı QT aralığı uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Plasebo kontrollü pediyatrik bipolar klinik çalışmalarda, tonik klonik nöbetler

ve hipotansiyon raporlanmamıştır.

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Ziprasidon ile doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Doğrulan en yüksek tüketim 12.800 mg'dır. Bu olguda, ekstrapiramidal semptomlar ve 446 milisaniyelik QTc aralığı (kardiyak sekel olmaksızın) bildirilmiştir. Genel olarak doz aşımı olgularında en sık bildirilen semptomlar ekstrapiramidal semptomlar, somnolans, tremor ve anksiyetedir.

Ziprasidon için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Akut doz aşımı olgularında havayolu açılmalı ve sürdürülmeli, yeterli ventilasyon ve oksijenlenme sağlanmalıdır. Gastrik lavaj (entübasyondan sonra, eğer hastanın bilinci yerinde değilse) ve bir laksatif ile birlikte aktif karbon uygulaması düşünülmelidir. Doz aşımını takiben obtundasyon, nöbet veya baş ve boyunda meydana gelen distonik reaksiyon olasılığı kusmanın tetiklediği aspirasyon riskini yaratabilir. Kardiyovasküler monitorizasyon derhal başlamalıdır ve olası aritmiyi teşhis etmek için sürekli elektrokardiyografik monitorizasyonu da içermelidir. Ziprasidonun proteine bağlanma oranının yüksek olması göz önüne alındığında, doz aşımı tedavisinde hemodiyalizin faydalı olması muhtemel değildir. Hasta iyileşinceye kadar yakın tıbbi izlem ve gözlem sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir Sistemi Psikoleptikler, Antipsikotikler, indol türevleri
ATC kodu: N05A E04

Etki mekanizması:

Ziprasidonun; dopamin tip 2 (D2) reseptörlerine karşı yüksek ve serotonin tip 2A (5-HT2A) reseptörlerine karşı ise daha yüksek bir afinitesi vardır. Tek bir doz 40 mg uygulamasını takiben 12 saat sonra reseptör blokajı, pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak ölçüldüğünde serotonin tip 2A reseptörleri için %80'den fazla ve D2 reseptörleri için ise %50'den fazla olmuştur. Ziprasidon ayrıca serotonin 5-HT2C, 5-HT1D ve 5-HT1A reseptörleri ile de etkileşir ki bu reseptörlere afinitesi D2 reseptörlerine olan afinitesine eşit veya daha fazladır. Ziprasidonun nöronal serotonin ve noradrenalin taşıyıcıları için orta dereceli bir afinitesi vardır. Ziprasidon histamin H(1)ve alfa1 (α1) reseptörlerine orta dereceli bir afinite gösterir. Ziprasidonun muskarinik M(1) reseptörleri için afinitesi ihmal edilebilir derecededir.

Ziprasidonun hem serotonin tip 2A (5-HT2A) hem de dopamin tip 2 (D2) reseptörler için antagonist olduğu gösterilmiştir. Antipsikotik etkinin kısmen bu antagonist aktivitelerin

kombinasyonu yolu ile olduğu ileri sürülmektedir. Ziprasidon ayrıca 5-HT2C ve 5-HT1D reseptörleri için güçlü bir antagonist, 5-HT1A reseptörleri için güçlü bir agonisttir ve norepinefrin ve serotoninin nöronal geri alınımını inhibe eder.

Klinik çalışmalar:

Şizofreni

52 haftalık bir çalışmada ziprasidon, başlangıç tedavisine yanıt gösteren hastalarda devam tedavisinde klinik düzelmenin sağlanmasında etkili olmuştur; ziprasidon grupları arasında doz yanıt ilişkisi açısından belirgin bir kanıt bulunmamaktadır. Hem pozitif hem de negatif semptomları olan hastaları içeren bu çalışmada, ziprasidonun hem pozitif hem de negatif semptomlar üzerinde etkinliği gösterilmiştir.

Kısa dönemli şizofreni çalışmalarda (4-6 hafta) yan etki olarak bildirilen vücut ağırlığında artış insidansı düşüktür ve ziprasidon ile tedavi edilen hastalar ile plasebo ile tedavi edilen hastalarda aynıdır (her ikisinde de %0,4). Bir senelik plasebo kontrollü bir çalışmada plasebo kullanan hasta grubunda ortalama 3 kg kilo kaybı gözlenirken, ziprasidon ile tedavi edilen hastalarda ortalama 1-3 kg'lık kilo kaybı gözlenmiştir.

Çift kör karşılaştırmalı bir çalışmada, vücut ağırlığı, insülin, total kolesterol ve trigliserid gibi metabolik parametrelerin açlık değerleri ve insülin direnci indeksi ölçülmüştür. Ziprasidon alan hastalarda bu metabolik parametrelerden hiçbirinde başlangıç değerlerine kıyasla belirgin bir değışiklik gözlenmemiştir.

Geniş çaplı pazarlama sonrası güvenlilik çalışmasının sonuçları

18.239 şizofreni hastasında, ziprasidonun QT aralığı üzerindeki etkisinin intihar dışı mortalite riskinin artmasıyla ilişkili olup olmadığını belirlemek amacıyla, 1 yıla kadar gözlemsel takip yapılan, onay sonrası bir randomize çalışma yürütülmüştür. Natüralistik klinik uygulama ortamında yürütölen bu çalışma, genel intihar dışı mortalite oranında ziprasidon ile olanzapin tedavileri arasında herhangi bir fark olmadığını göstermiştir (birincil sonlanım noktası). Aynı çalışmada, ikincil sonlanım noktası, tüm nedenlere bağlı mortalitede, intihara bağlı mortalite ve ani ölüme bağlı mortalite oranları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Ancak ziprasidon grubunda kardiyovasküler mortalite oranı belirgin olmayan derecede daha yüksek olarak gözlemlenmiştir. Özellikle psikiyatrik nedenle hastaneye yatış sayısındaki farklılığa bağlı olarak, tüm nedensel hastaneye yatış oranları ziprasidon grubunda istatistiksel olarak belirgin oranda daha yüksek bildirilmiştir.

Bipolar mani

Manili yetişkinlerde ziprasidonun etkinliği, ziprasidonun plasebo ile karşılaştırıldığı plasebo kontrollü, çift kör, 3 haftalık 2 çalışmayla ve ziprasidonun haloperidol ve plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör, 12 haftalık bir çalışmayla belirlenmiştir. Bu çalışmalar, psikotik özellikleri olan veya olmayan, akut manik veya karma epizodlu bipolar I bozuklukla ilgili DSM-IV kriterlerini karşılayan yaklaşık 850 hastayı içermiştir. Çalışmalarda başlangıçta psikotik özelliklerin varlığı %49,7, %34,7 veya %34,9 olmuştur. Etkililik, Mani Derecelendirme Ölçeđi (MRS) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, Klinik Global İzlenim-Şiddet (CGI-S) ölçeği, eş-birincil veya ana ikincil etkililik değışkenidir. Ziprasidon tedavisi (günde iki kez 40-

80 mg, ortalama günlük doz 120 mg) son vizitte (3 hafta) hem MRS hem de CGI-S skorlarında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha büyük iyileşmeyle sonuçlanmıştır. 12 haftalık çalışmada, haloperidol tedavisi (ortalama günlük doz 16 mg), ziprasidona (ortalama günlük doz 121 mg) göre MRS skorlarında anlamlı oranda fazla düşüşler sağlamıştır. Ziprasidon, tedaviye yanıtı 3. haftadan 12. haftaya kadar devam ettiren hastaların oranı bakımından, haloperidol ile benzer etkililik göstermiştir.

Pediyatrik hastalarda (10-17 yaş) Bipolar I Bozukluğunun tedavisinde ziprasidonun etkinliği, Bipolar I Bozukluğu psikotik özellikleri olan veya olmayan manik veya karışık epizodlar için DSM-IV kriterlerini karşılayan yatarak veya ayakta tedavi gören hastaların dört haftalık bir plasebo kontrollü çalışmasında (n = 237) değerlendirilmiştir ve başlangıçta Y-MRS skoru ≥ 17 olarak ölçülmüştür. Bu plasebo kontrollü çift kör çalışma, ≥ 45 kg ağırlığındaki hastalar için 80-160 mg/gün (günde iki defa 40-80 mg) ve < 45 kg ağırlığındaki hastalar için 40-80 mg/gün (günde iki defa 20-40 mg) olacak şekilde ikiye bölünmüş esnek dozlanan oral ziprasidonun, plaseboya göre kıyaslanması ile yapılmıştır. Ziprasidon, ilk gün 20 mg'lık tek bir doz olarak uygulanmıştır, daha sonra 1-2 hafta boyunca iki günlük dozda, ≥ 45 kg ağırlığındaki hastalar için 120-160 mg/gün ve < 45 kg ağırlığındaki hastalar için 60-80 mg/gün hedef aralığına titre edilmiştir. Akşam dozlarından 20 mg veya 40 mg daha düşük sabah dozları ile asimetric dozlamaya izin verilmiştir. Ziprasidon, Y-MRS toplam skoru başlangıca göre 4. haftaya geçişte plaseboya göre daha üstündü. Bu klinik çalışmada, uygulanan ortalama günlük dozlar ≥ 45 kg ve < 45 kg ağırlığındaki hastalarda sırasıyla 119 mg ve 69 mg olmuştur.

Pediyatrik çalışmalar:

Bipolar mani (pediyatrik)

Ziprasidon, bipolar manide çoklu doz klinik çalışmalarına katılan 237 pediatrik hastada (10-17 yaş) güvenilirlik açısından değerlendirilmiştir; Bipolar I Bozukluğu olan toplam 31 pediatrik hastaya en az 180 gün boyunca oral ziprasidon verilmiştir.

Bipolar manili pediatrik hastalarda yapılan 4 haftalık bir çalışmada (10-17 yaş), ziprasidon ve plasebo hastaları arasında vücut ağırlığı, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol veya trigliserid düzeyleri açısından başlangıca kıyasla değişim gözlenmemiştir.

Ziprasidonun çocuklarda ve ergenlerde etkililiğini ve tolere edilebilirliğini araştıran uzun süreli çift kör klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Ziprasidonun manik/depresif semptomların tekrarlamasını önlemedeki etkinliğini araştırarak uzun süreli klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Şizofreni (pediyatrik)

Pediyatrik şizofreni programı, 13-17 yaş arası (17 dahil) adolesan şizofreni hastalarında ziprasidonun (öğünlerle birlikte günde iki kere 40-80 mg) etkililiği, güvenliliği ve tolerabilitesi konusunda bilgi edinmek amacıyla tasarlanmış kısa süreli, 6-haftalık, plasebo-kontrollü bir çalışmanın (A1281134) ardından 26-haftalık açık etiketli bir uzatma çalışmasından (A1281135) oluşmaktaydı. Şizofrenide ZELDOX pediatri çalışması etkisizlik nedeniyle Pfizer tarafından sonlandırılmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Gıda ile birlikte ziprasidonun çoklu dozlarının oral olarak verilmesinin ardından, doruk plazma konsantrasyonları tipik olarak dozdan 6-8 saat sonra ortaya çıkar. Tok karna uygulanan 20 mg dozun mutlak biyoyararlanımı %60'tır. Farmakokinetik çalışmalar ziprasidon biyoyararlanımının yiyecek varlığında %100'e kadar arttığını göstermiştir. Dolayısıyla ziprasidonun yemeklerle birlikte alınması tavsiye edilir. Aç karnına alındığında ziprasidonun emilimi %50 azalır. Yemeklerle birlikte alındığında ziprasidonun emilimi iki katına kadar artar.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 1,1 L / kg'dır. Ziprasidon %99'dan fazla oranda proteinlere bağlanır.

Biyotransformasyon:

Oral uygulamayı takiben ziprasidonun terminal yarılanma ömrü 6,6 saattir. Kararlı durum konsantrasyonuna 1-3 günde erişilir. Damar içine uygulanan ziprasidonun ortalama temizlenmesi 5 ml/dak/kg'dır. Dozun yaklaşık %20'si idrarla ve yaklaşık %66'sı dışkı ile atılır.

Ziprasidon primer olarak, ileri sürülen 3 yol ile temizlenir ve sirküle eden dört majör metabolit oluşturur: benzisotiyazol piperazin (BITP) sülfoksit, BITP sulfon, ziprasidon sülfoksit ve S-metildihidroziprasidon. Değişmemiş ziprasidon serumdaki total ilaç ile ilgili maddelerin yaklaşık %44'ünü temsil eder.

Ziprasidon primer olarak iki metabolik yol ile metabolize olur. S-metildihidroziprasidon üretmek için redüksiyonu ve metilasyon metabolizmanın üçte ikisini oluşturur. Kalan üçte biri ise oksidatif metabolizmadır. İnsan karaciğer subseleler kısımdan yapılan *in vitro* çalışmalar, S-metildihidroziprasidonun iki aşamada oluştuğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, birinci aşamanın öncelikle glutatyonun kimyasal redüksiyonu ve bunun yanı sıra aldehit oksitin enzimatik redüksiyonu aracılığı ile olduğunu göstermektedir. İkinci aşama ise tiyol metiltransferaz aracılığı ile metilasyondur. *In vitro* çalışmalar CYP3A4 ve minor katkısı ile CYP1A2'nin, ziprasidonun oksidatif metabolizmasını katalize eden ana sitokrom P450 olduğunu göstermiştir.

Ziprasidon, S-metil-dihidroziprasidon ve ziprasidon sülfoksit, *in vitro* olarak test edildiğinde QTc uzaması oluşturabilecek özellikleri paylaşırlar. S-metil-dihidroziprasidon tahminen safra atılımı ile başlıca feçes yoluyla ve bir miktar da CYP3A4 ile katalizlenen metabolizma ile elimine olur. Ziprasidon sülfoksit renal atılım ile ve CYP3A4 ile katalizlenen sekonder metabolizma ile elimine edilir.

Eliminasyon:

Ziprasidon oral uygulamayı takiben büyük oranda metabolize edilir, sadece az bir bölümü idrarla (<%1) ve feçes (<%4) ile değişmeden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Ziprasidon terapötik doz aralığı olan günde 2 defa 40 mg-80 mg tok karnına uygulamada lineer farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Renal atılımın toplam klerense katkısının çok az olması nedeni ile, ziprasidon farklı derecelerde böbrek bozukluğu olan hastalara uygulandığında, ziprasidon düzeylerinde artış gözlenmemiştir. Günde 2 defa 20 mg olarak 7 gün uygulamayı takiben, hafif (kreatinin klerensi 30-60 ml/dak), orta (kreatinin klerensi 10-29 ml/dak) ve ciddi (diyaliz gerektiren) derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaca maruz kalma sağlıklı kişilerin (kreatinin klerensi >70 ml/dak) %146, %87 ve %75'i kadardır. Bu hastalarda metabolitlerin serum konsantrasyonlarının artıp artmadığı bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Sirozdan kaynaklanan hafif ve orta dereceli karaciğer fonksiyon bozukluğunda (Child Pugh A veya B), oral uygulamayı takiben serum konsantrasyonları %30 daha fazla ve terminal yarılanma ömrü normal hastalardakinden yaklaşık 2 saat daha uzun olmuştur. Metabolitlerin serum konsantrasyonu üzerine karaciğer bozukluğunun etkisi bilinmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

10 ila 17 yaşlarında pediyatrik hastalarda ziprasidonun farmakokinetiği vücut ağırlıklarındaki farklılıklara göre düzeltmeler yapıldıktan sonra, yetişkinlerdekine benzerdir.

Sigara içenlerde:

Farmakokinetik taramada, sigara içenler ve içmeyenler arasında anlamlı bir farmakokinetik farklılık gözlenmemiştir.

Yaş ve cinsiyet:

32 hastanın katıldığı çoklu dozlu (8 günlük tedavi) bir çalışmada kadın ile erkek ya da yaşlı (>65 yaş) ile gençler (18-45 yaş) arasında ziprasidonun farmakokinetiğinde fark görülmemiştir. Kontrollü çalışmalarda hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik değerlendirmelerinde yaş veya cinsiyete bağlı anlamlı klinik farklılıklar görülmemiştir. Bu nedenle yaş veya cinsiyete bağlı doz ayarlaması gerekmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmaları, insanlarda kullanılabilecek dozlarda muhtemel teratojenik etki de dahil olmak üzere, ziprasidonun gelişim toksisitesine neden olabileceğini göstermiştir.

Oral uygulanan ziprasidon için klinik öncesi emniyet verileri, konvansiyonel çalışmalar olan emniyet farmakolojisi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanan klinik öncesi emniyet verileri, insanlar üzerine olabilecek özel bir zarar göstermemektedir. Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında ziprasidonun teratojenitesine dair herhangi bir kant göstermemiştir. Fertilite ve doğan yavruların ağırlığında azalma gibi istenmeyen etkiler kilo alımında azalma gibi maternal toksisiteye yol açan dozlarda gözlenmiştir. Terapötik doz verilen insanlardaki maksimum konsantrasyonlara benzer olduğu düşünülen maternal plazma konsantrasyonlarında, artmış perinatal mortalite ve yavrunun fonksiyonel gelişmesinde gecikme görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığırcı kaynaklı)
Prejelatinize mısır nişastası

Magnezyum stearat
Titanyum dioksit (E171)
Sodyum dodesilsülfat
Jelatin (sığır kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blister ambalaj ile ambalajlanmıştır.

Blister folyosu: Cold form alüminyum folyo, PA/Al/PVC, 25/45/60 mikron.

Sırt folyosu: 20 mikron sert, ürünle direkt temas eden tarafı PVC (ısı ile yapışan lak) ile kaplı alüminyum folyo.

Her ambalaj 56 adet kapsül içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel: 0 212 310 70 00
Faks: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

204/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.10.2004

Ruhsat yenileme tarihi: 25.04.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ