

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Zipwell 40 mg  
Zipwell 60 mg  
Zipwell 80 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje ziprazidónium-chlorid v množstve, ktoré zodpovedá 40 mg ziprazidónu.  
Každá tvrdá kapsula obsahuje ziprazidónium-chlorid v množstve, ktoré zodpovedá 60 mg ziprazidónu.  
Každá tvrdá kapsula obsahuje ziprazidónium-chlorid v množstve, ktoré zodpovedá 80 mg ziprazidónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Zipwell 40 mg je: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 4 s modrým telom a modrým vrchnákom.  
Zipwell 60 mg je: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 3 s bielym telom a bielym vrchnákom.  
Zipwell 80 mg je: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2 s bielym telom a modrým vrchnákom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Zipwell je indikovaný na liečbu schizofrénie u dospelých.

Zipwell je indikovaný na liečbu manických alebo zmiešaných epizód strednej závažnosti pri bipolárnej afektívnej poruche u dospelých, detí a dospelých vo veku 10-17 rokov (prevencia epizód bipolárnej afektívnej poruchy zatiaľ nebola stanovená – pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí

Odporúčaná dávka pri akútnej liečbe schizofrénie a bipolárnej afektívnej poruchy je 40 mg ziprazidónu dvakrát denne užívaných s jedlom. Denná dávka sa môže následne upraviť v závislosti od individuálneho klinického stavu na maximálnu dávku 80 mg dvakrát denne. Ak je to indikované, maximálna odporúčaná dávka sa môže dosiahnuť už na 3. deň liečby.

Je zvlášť dôležité neprekračovať maximálnu dávku, nakoľko bezpečnostný profil pri dávke vyššej ako 160 mg/deň nebol potvrdený a ziprazidón sa dáva do súvislosti s predĺžením QT intervalu v závislosti od dávky (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pri udržiavacej liečbe schizofrénie majú pacienti užívať najnižšiu účinnú dávku; v mnohých prípadoch môže postačovať dávka 20 mg dvakrát denne.

### Staršie osoby

Nižšia začiatková dávka nie je bežne indikovaná, ale má sa zvážiť u pacientov vo veku nad 65 rokov, keď si to vyžaduje ich klinický stav.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s pečňovou insuficienciou sa majú zvážiť nižšie dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Pediatrická populácia

#### *Bipolárna afektívna porucha*

Doporučená dávka pri akútnej liečbe bipolárnej afektívnej poruche u detí a dospelých (vo veku od 10 do 17 rokov) je jednorazová dávka 20 mg ziprazidónu v prvý deň liečby spolu s jedlom. Ziprazidón sa má následne podávať v dvoch jednotlivých denných dávkach spolu s jedlom a dávka sa má v priebehu 1-2 týždňov titrovať až do dosiahnutia cieľového rozsahu 120 - 160 mg/deň u pacientov s hmotnosťou  $\geq 45$  kg alebo 60-80 mg/deň u pacientov s hmotnosťou  $< 45$  kg. Následné dávkovanie má byť upravené na základe individuálneho klinického stavu v rozsahu 80 – 160 mg/deň pre pacientov vážiacych  $\geq 45$  kg alebo 40 – 80 mg/deň pre pacientov vážiacych  $< 45$  kg. V klinických štúdiách bolo povolené asymetrické dávkovanie, kedy ranné dávky boli o 20 alebo 40 mg nižšie ako večerné dávky (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

Je mimoriadne dôležité neprekračovať maximálnu dávku stanovenú na základe telesnej hmotnosti, vzhľadom k tomu, že bezpečnostný profil nad maximálnu dávku (160 mg pre deti s hmotnosťou  $\geq 45$  kg a 80 mg/deň pre deti s hmotnosťou  $< 45$  kg) nebol potvrdený a ziprazidón sa spája s predĺžením QT intervalu závislým od dávky (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Schizofrénia*

Bezpečnosť a účinnosť ziprazidónu u pediatrických pacientov so schizofréniou nebola doteraz stanovená (pozri časti 4.4 a 5.1).

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehltnúť celé, nežuvať a musia sa užiť s jedlom. Je dôležité kapsuly nežuvať, môže to mať vplyv na rozsah, v akom sa liek vstrebáva v čreve.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známe predĺženie QT intervalu. Vrodený syndróm dlhého QT. Nedávno prekonaný akútny infarkt myokardu. Nekompenzované srdcové zlyhanie. Arytmie, ktoré sa liečia antiarytmikami tried IA a III.

Súbežná liečba liekmi, ktoré predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká IA a III. triedy, oxid arzenitý, halofantrín, levometadyl acetát, mezoridazín, tioridazín, pimozid, sparfloxacín, gatifloxacín, moxifloxacín, dolasetrón mesilát, meflochín, sertindol alebo cisaprid (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Na identifikáciu pacientov, pre ktorých nie je liečba ziprazidónom vhodná, treba vykonať lekársku prehliadku a zistiť anamnézu, vrátane vyhodnotenia rodinnej anamnézy (pozri časť 4.3).

##### QT interval

Ziprazidón spôsobuje mierne až stredne závažné, od dávky závislé, predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.8 a časť 5.1.).

Ziprazidón sa preto nemá podávať spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (pozri časti 4.3 a 4.5). U pacientov s výraznou bradykardiou je potrebná opatrnosť. Poruchy elektrolytovej rovnováhy, ako napr. hypokaliémia a hypomagneziémia, zvyšujú riziko malígnych arytmií, a majú sa upraviť pred začatím liečby ziprazidónom. Pred začiatkom liečby pacientov so stabilným srdcovým ochorením sa má zvážiť EKG vyšetrenie.

Ak sa vyskytnú srdcové symptómy ako napr. palpitácie, vertigo, synkopy alebo srdcové záchvaty, treba zvážiť možnosť vzniku malígnych srdcových arytmií a treba vykonať komplexné vyšetrenie srdca, vrátane EKG. Ak je QTc interval  $>500$  ms, odporúča sa ukončenie liečby (pozri časť 4.3).

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov s viacerými kombinovanými rizikovými faktormi, ktorí užívajú ziprazidón, zriedkavo hlásili „torsade de pointes“.

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ziprazidónu pri liečbe schizofrénie v pediatrickej populácii nebola stanovená (pozri časť 5.1).

##### Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je zriedkavá, ale potenciálne fatálna komplikácia, ktorá bola hlásená v spojitosti s antipsychotickými liekmi, vrátane ziprazidónu. Manažment NMS má zahŕňať okamžité vysadenie všetkých antipsychotických liekov.

##### Závažné kožné nežiaduce reakcie

Po expozícii ziprazidónu bola hlásená lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS). DRESS pozostávajú z kombinácie troch alebo viacerých nasledujúcich príznakov: kožná reakcia (ako je vyrážka alebo exfoliatívna dermatitída), eozinofília, horúčka, lymfadenopatia a jeden alebo viac systémových komplikácií, ako sú hepatitída, nefritída, pneumonitída, myokarditída a perikarditída.

Po expozícii ziprazidónu boli hlásené ďalšie závažné kožné nežiaduce reakcie, ako Stevens-Johnsonov syndróm.

Závažné kožné nežiaduce reakcie sú niekedy smrteľné. Ak sa vyskytnú závažné kožné nežiaduce reakcie, ukončíte liečbu ziprazidónom.

##### Tardívna dyskinéza

Ziprazidón má potenciál po dlhodobej liečbe spôsobovať tardívnu dyskinézu a iné tardívne extrapyramídové syndrómy. Je známe, že pacienti s bipolárnou afektívnou poruchou sú na túto

kategóriu symptómov obzvlášť citliví. Pri predĺžení trvania liečby a zvyšujúcom sa veku sú oveľa častejšie.

Ak sa objavia znaky a príznaky tardívnej dyskínezy, treba zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby ziprazidónom.

#### Pády

Ziprazidón môže spôsobiť somnolenciu, závraty, posturálnu hypotenziu, poruchu chôdze, ktorá môže viesť k pádom. Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s vyšším rizikom, pričom sa má zvážiť nižšia počiatočná dávka (napr. starší alebo oslabení pacienti) (pozri časť 4.2).

#### Epileptické záchvaty

Pri liečbe pacientov so záchvatmi v anamnéze sa odporúča opatrnosť.

#### Porucha funkcie pečene

Chýbajú skúsenosti s liečbou u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa má ziprazidón používať s opatrnosťou v tejto skupine pacientov (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Zvýšené riziko cerebrovaskulárnych príhod v populácii s demenciou

V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách v populácii s demenciou bolo pri niektorých atypických antipsychotikách pozorované približne 3-násobné zvýšenie rizika cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií. Mechanizmus tohto zvýšenia rizika nie je známy. Zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť ani pri iných antipsychotikách alebo pri iných skupinách pacientov. Zipwell sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik cievnej mozgovej príhody.

#### Zvýšená úmrtnosť starších pacientov s demenciou

Údaje z dvoch veľkých pozorovacích štúdií ukázali, že starší pacienti s demenciou, liečení antipsychotikami majú mierne zvýšené riziko úmrtia a/alebo cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí v porovnaní s tými, ktorí nie sú liečení. Nie sú dostatočné údaje pre spoľahlivý odhad presného rozsahu tohto rizika a príčina zvýšeného rizika nie je známa.

Zipwell nie je schválený na liečbu porúch správania súvisiacich s demenciou.

#### Riziko venózne tromboembólie

Prípady venózne tromboembólie (VTE) boli zaznamenané pri používaní antipsychotických liekov. Keďže pacienti liečení antipsychotickými liekmi majú často získané rizikové faktory pre vznik VTE, všetky možné rizikové faktory pre VTE sa majú zistiť pred ako aj počas liečby ziprazidónom a majú sa prijať preventívne opatrenia.

#### Priapizmus

Pri používaní antipsychotík, vrátane ziprazidónu, boli hlásené prípady priapizmu. Rovnako ako pri iných antipsychotikách, sa táto nežiaduca reakcia nezdá byť závislá od dávky a nesúvisí s dĺžkou liečby.

#### Hyperprolaktinémia

Podobne ako iné liečivá, ktoré sú antagonistami dopamínových D2 receptorov, ziprazidón môže zvýšiť hladiny prolaktínu. So zlúčeninami zvyšujúcimi prolaktín boli hlásené poruchy ako sú galaktorea, amenorea, gynekomastia a impotencia. Dlhotrvajúca hyperprolaktinémia, ak je spojená s hypogonadizmom, môže viesť k zníženiu kostnej denzity.

#### Pomocná látka

##### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické a farmakodynamické štúdie ziprazidónu a iných liekov, ktoré predlžujú QT interval, sa nevykonali. Aditívny účinok ziprazidónu a týchto liekov sa nedá vylúčiť, preto sa ziprazidón nemá podávať s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, ako napr. antiarytmiká IA a III. triedy, oxid arzenitý, halofantrín, levometadyl acetát, mezoridazín, tioridazín, pimozyd, sparfloxacín, gatifloxacín, moxifloxacín, dolasetrón mesilát, meflochín, sertindol alebo cisaprid (pozri časť 4.3).

Interakčné štúdie medzi ziprazidónom a inými liekmi u detí neboli vykonané.

### Lieky, ktoré účinkujú na CNS/alkohol

Vzhľadom na primárny účinok ziprazidónu, pri kombinovanom podávaní s inými centrálne pôsobiacimi liekmi a alkoholom je potrebná opatrnosť.

### Účinok ziprazidónu na iné lieky

*In vivo* štúdia s dextrometorfánom nepreukázala výraznú inhibíciu CYP2D6 pri plazmatických koncentráciách o 50 % nižších, ako pri tých, ktoré sa dosahujú po dávke 40 mg ziprazidónu dvakrát denne. *In vitro* údaje naznačujú, že ziprazidón môže mierne inhibovať CYP2D6 a CYP3A4. Je však nepravdepodobné, že ziprazidón bude klinicky významne ovplyvňovať farmakokinetiku liečiv, ktoré sa metabolizujú týmito izoformami cytochrómu P450.

*Perorálne kontraceptíva* – podávanie ziprazidónu nemalo za následok významné zmeny farmakokinetiky estrogénových (etinylestradiol, substrát CYP3A4) alebo progesterónových zložiek.

*Lítium* – súbežné podávanie ziprazidónu nemalo účinok na farmakokinetiku lítia. Nakoľko sa ziprazidón a lítium spájajú so zmenami prevodového systému srdca, táto kombinácia môže predstavovať riziko farmakodynamických interakcií, vrátane arytmií, avšak v kontrolovaných klinických skúšaní kombinácia ziprazidónu a lítia nepreukázala zvýšené klinické riziko v porovnaní s lítiom samotným.

Údaje o súbežnom podávaní stabilizátorov nálady karbamazepínu sú limitované.

Farmakokinetická interakcia ziprazidónu s valproátom je nepravdepodobná z dôvodu absencie spoločnej metabolickej cesty pre tieto dve liečivá. V patientskej štúdii súbežné podávanie ziprazidónu a valproátu ukázalo, že priemerné koncentrácie valproátu boli v terapeutickom rozmedzí v porovnaní s valproátom podávaným súbežne s placebom.

### Účinok iných liekov na ziprazidón

Ketokonazol (400 mg/deň), inhibítor CYP3A4, ktorý tiež inhibuje p-gp, zvýšil sérové koncentrácie ziprazidónu o < 40 %. Pri očakávanom  $T_{max}$  ziprazidónu sa zvýšili sérové koncentrácie S-metyl-dihydroziprazidónu o 55 % a ziprazidóniu-sulfoxidu o 8 %. Dodatočné predĺženie QTc sa nepozorovalo.

Zmeny vo farmakokinetike v dôsledku súbežného podávania silných inhibítorov CYP3A4 nemajú pravdepodobne klinický význam, preto sa nevyžaduje úprava dávkovania. *In vitro* údaje a údaje získané u zvierat poukazujú na to, že ziprazidón môže byť P-glykoproteínový (p-gp) substrát. Význam údajov získaných *in vivo* pre ľudí zostáva neznámy. Keďže ziprazidón je substrátom CYP3A4 a indukcia

CYP3A4 a P-gp spolu súvisia, súbežné podávanie s induktormi CYP3A4 a p-gp ako sú karbamazepín, rifampicín a ľubovník bodkovaný môže spôsobiť znížené koncentrácie ziprazidónu.

Liečba karbamazepínom v dávke 200 mg dvakrát denne počas 21 dní viedla k zníženiu expozície približne o 35 % voči ziprazidónu

Antacidá – opakované dávky antacid s obsahom hliníka a horčíka alebo cimetidínu nemajú pri podaní s jedlom klinicky významný účinok na farmakokinetiku ziprazidónu.

#### Sérotonergné lieky

V ojedinelých prípadoch sa vyskytli hlásenia sérotonínového syndrómu, ktorý dočasne súvisel s terapeutickým použitím ziprazidónu v kombinácii s inými sérotonergnými liekmi, ako napr. SSRI (pozri časť 4.8). Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmätenosť, rozrušenie, horúčku, potenie, ataxiu, hyperreflexiu, myoklonus a hnačku.

#### Väzba na proteíny

Ziprazidón sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny. Väzba ziprazidónu na plazmatické proteíny *in vitro* nebola ovplyvnená warfarínom alebo propranololom, dvoma liekmi so silnou väzbou na plazmatické proteíny, a ani ziprazidón neovplyvňoval väzbu týchto liekov v ľudskej plazme. Možnosť vzniku liekových interakcií so ziprazidónom z dôvodu vytesňovania je teda nepravdepodobná.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali nežiaduci vplyv na reprodukčný proces pri dávkach, ktoré vedú k toxicite matky a/alebo k sedácii. Nenašli sa žiadne dôkazy pre teratogenitu (pozri časť 5.3).

#### Gravidita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na tehotných ženách. Nakoľko sú skúsenosti u ľudí obmedzené, podávanie ziprazidónu počas gravidity sa odporúča iba v prípade, keď očakávaný prínos pre matku prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod.

*Antipsychotiká (označenie v skupine):* novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane ziprazidónu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich reakcií vrátane extrapyramídálnych príznakov a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania po pôrode. Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Zipwell sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutne nutné. Ak je potrebné počas gravidity prerušiť liečbu, nemá sa vykonať náhle.

#### Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u dojčiacich žien. V jednej prípadovej štúdii sa zistilo, že ziprazidón bol detekovaný v materskom mlieku. Pacientky musia byť poučené, aby nedojčili, keď dostávajú ziprazidón. Ak je liečba nevyhnutná, dojčenie sa má ukončiť.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u žien a mužov vystavených ziprazidónu.

#### Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku, ktoré dostávajú ziprazidón, sa majú poučiť, aby používali vhodnú metódu antikoncepcie.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ziprazidón môže spôsobiť ospalosť a môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí pravdepodobne budú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, majú byť na to náležite upozornení.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách (pozri časť 5.1) sa ziprazidón podával perorálne približne 6500 dospelým jedincom. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v klinických štúdiách schizofrénie boli nespavosť, somnolencia, bolesť hlavy a agitovanosť. V klinických štúdiách bipolárnej afektívnej poruchy boli najčastejšími nežiaducimi reakciami sedácia, bolesť hlavy a somnolencia.

Tabuľka nižšie uvádza zoznam nežiaducich reakcií z kontrolovaných štúdií schizofrénie a bipolárnej afektívnej poruchy.

Všetky nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy a frekvencie (veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie môžu súvisieť aj so základným ochorením a/alebo súběžnou liečbou.

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Frekvencia neznáma (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	anafylaktická reakcia	
Infekcie a nákazy		rinitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému				lymfopénia, zvýšený počet eozinofilov	
Poruchy endokrinného systému			hyperprolaktinémia		
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšená chuť do jedla	hypokalciémia	
Psychické poruchy	nespavosť	mánia, agitovanosť, úzkosť, nepokoj	panický atak, nočná mora, nervozita, príznaky depresie, pokles libida	hypománia, bradyfrénia, anorgazmia, plochá afektivita	
Poruchy nervového systému	somnolencia, bolesť hlavy	dystónia, extrapyramídová porucha, parkinsonizmus, tardívna dyskinéza,	synkopa, záchvaty typu grand mal, ataxia, akinéza, syndróm nepokojných nôh, poruchy chôdze,	neuroleptický malígny syndróm, sérotonínový syndróm, ovisnutá tvár,	

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté ≥1/10</b>	<b>Časté ≥1/100 až &lt;1/10</b>	<b>Menej časté ≥1/1 000 až &lt;1/100</b>	<b>Zriedkavé ≥1/10 000 až &lt;1/1 000</b>	<b>Frekvencia neznáma (z dostupných údajov)</b>
		dyskinéza, hypertónia, akatízia, tremor, závrat, sedácia	salivácia, parestézia, hypestézia, dyzartria, porucha pozornosti, hypersomnia, letargia	paréza	
<b>Poruchy oka</b>		rozmazané videnie, poruchy videnia	okulogyrická kríza, fotofóbia, suché oko	amblyopia, svrbenie oka	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			vertigo, tinnitus, bolesť ucha		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		tachykardia	palpitácie	Torsades de pointes	
<b>Poruchy ciev</b>		hypertenzia	hypertenzná kríza, ortostatická hypotenzia, hypotenzia	systolická hypertenzia, diastolická hypertenzia, kolísavý krvný tlak	venózna embolizácia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			zovretie hrdla, dyspnoe, orofaryngeálna bolesť	laryngospazmus, štikútanie	
<b>Poruchy gastrointestinál neho traktu</b>		vracanie, hnačka, nauzea, zápcha, hypersekrécia slín, sucho v ústach, dyspepsia	dysfágia, gastritída, gastroezofágová refluxová choroba, abdominálne ťažkosti, ochorenia jazyka, flatulencia	riedka stolica	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		vyrážka	urtikária, makulopapulózna vyrážka, akné, alopecia	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), psoriáza, angioedém, alergická dermatitída, opuch tváre, erytém, papulózna vyrážka, podráždenie kože	



<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté ≥1/10</b>	<b>Časté ≥1/100 až &lt;1/10</b>	<b>Menej časté ≥1/1 000 až &lt;1/100</b>	<b>Zriedkavé ≥1/10 000 až &lt;1/1 000</b>	<b>Frekvencia neznáma (z dostupných údajov)</b>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		muskulárna rigidita	torticollis, svalový kŕč, bolesť v končatinách, muskuloskeletálne ťažkosti, stuhnutosť kĺbov	trizmus	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			inkontinencia moča, dyzúria	retencia moču, enuréza	
<b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>				syndróm z vysadenia lieku u novorodencov	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		sexuálna dysfunkcia u mužov	galaktorea, gynekomastia, amenorea	priapizmus, zvýšená erekcia, erektilná dysfunkcia	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		pyrexia, bolesť, asténia, únava	dyskomfort na hrudníku, smäd	pocit horúčavy	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti	predĺžený QT interval na EKG, nezvyčajné pečňové funkčné testy	zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	

Výskyt tonicko-klonických záchvatov a hypotenzie v krátkodobých a dlhodobých klinických štúdiách so ziprazidónom pri schizofrénii a bipolárnej afektívnej poruche bol menej častý, vyskytoval sa u menej ako 1 % pacientov, ktorí sa liečili ziprazidónom.

Ziprazidón spôsobuje mierne až stredne závažné predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1), závislé od dávky. V klinických štúdiách schizofrénie bolo pomocou EKG zistené predĺženie o 30 až 60 ms u 12,3 % (976/7941) pacientov, ktorí sa liečili ziprazidónom, a u 7,5 % (73/975) pacientov, ktorí dostávali placebo. Predĺženie o >60 ms bolo pozorované u 1,6 % (128/7941) pacientov, ktorí sa liečili ziprazidónom a u 1,2 % (12/975) pacientov, ktorí dostávali placebo. Výskyt predĺženia QTc intervalu nad 500 ms bol u 3 z celkom 3266 (0,1 %) pacientov, ktorí sa liečili ziprazidónom a u 1 z celkom 538 (0,2 %) placebo liečených pacientov. V klinických skúškach u bipolárnej afektívnej poruchy boli pozorované podobné zistenia.

V klinických skúškach dlhodobej udržiavacej liečby schizofrénie boli u pacientov liečených ziprazidónom niekedy zvýšené hladiny prolaktínu, avšak u väčšiny pacientov sa vrátili k referenčným

hodnotám bez prerušenia liečby. Navyše, potenciálne klinické prejavy (napr. gynekomastia a zväčšenie prsníkov) boli zriedkavé.

Pediatrická populácia a adolescenti s bipolárnou afektívnou poruchou a adolescenti so schizofréniou  
V placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (vo veku 10-17 rokov) najčastejšími nežiaducimi reakciami (hlásené s frekvenciou vyššou ako 10 %) boli sedácia, somnolencia, bolesť hlavy, únava, nauzea a závrat. V placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov so schizofréniou ( vo veku 13-17 rokov) najčastejšími nežiaducimi reakciami (hlásené s frekvenciou vyššou ako 10 %) boli ospalosť a extrapyramídové poruchy. Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u týchto jedincov boli vo všeobecnosti podobné tým hláseným u dospelých s bipolárnou afektívnou poruchou alebo schizofréniou liečených ziprazidónom. Ziprazidón sa v klinických skúšaníach bipolárnej afektívnej poruchy a schizofrénie u pediatrickej populácie spájal s podobným miernym až stredným, od dávky závislým predĺžením QT intervalu ako u dospeléj populácie. Tonicko-klonické kŕče a hypotenzia neboli hlásené v placebom kontrolovaných skúšaníach bipolárnej afektívnej poruchy u pediatrickej populácie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s predávkovaním ziprazidónom sú obmedzené. Najvyššie potvrdené jednorazové užitie ziprazidónu je 12 800 mg. V tomto prípade boli hlásené extrapyramídové symptómy a QTc interval 446 ms (bez srdcových ťažkostí). Všeobecne sú najčastejšie hlásené príznaky predávkovania extrapyramídové symptómy, ospalivosť, tremor a úzkosť.

Možnosť vzniku psychickej otupenosti, záchvatov alebo dystonických reakcií hlavy a krku po predávkovaní predstavuje riziko aspirácie pri vyvolanom vracaní. Ihneď treba začať s kardiovaskulárnym monitoringom, ktorý má zahŕňať nepretržitý elektrokardiografický monitoring na odhalenie možných arytmií. Ziprazidón nemá špecifické antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Ziprazidón má vysokú afinitu k dopamínovým receptorom typu 2 (D<sub>2</sub>) a podstatne vyššiu afinitu k sérotonínovým receptorom typu 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>). Pri použití pozitronovej emisnej tomografie (PET) bola receptorová blokáda 12 hodín po jednorazovej dávke 40 mg pri sérotonínovom type 2<sub>A</sub> väčšia ako 80 % a pri type D<sub>2</sub> väčšia ako 50 %. Ziprazidón taktiež reaguje so sérotonínovými receptormi 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>1D</sub> a 5HT<sub>1A</sub>, pričom jeho afinita k týmto miestam je rovnaká alebo väčšia, než afinita k D<sub>2</sub> receptoru. Ziprazidón má stredne vysokú afinitu k neuronálnym transmitterom sérotonínu a noradrenalínu. Ziprazidón vykazuje stredne vysokú afinitu k histamínovým H(1)- a alfa(1)-receptorom. Ziprazidón vykazuje zanedbateľnú afinitu k muskarínovým M(1)-receptorom.

Ukázalo sa že, ziprazidón je antagonistom sérotonínových receptorov typu 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>), ako aj dopamínových receptorov typu 2 (D<sub>2</sub>). Predpokladá sa, že terapeutická aktivita je čiastočne sprostredkovaná kombináciou týchto dvoch antagonistických účinkov. Ziprazidón je tiež silný

antagonista 5HT<sub>2C</sub> a 5HT<sub>1D</sub> receptorov, silný agonista 5HT<sub>1A</sub> receptorov a inhibuje neuronálne spätné vychytávanie noradrenalínu a sérotonínu.

### Ďalšie informácie o klinických skúškach

#### *Schizofrénia*

V 52-týždňovej štúdií bol ziprazidón účinný pri udržiavaní klinického zlepšenia počas kontinuálnej liečby u pacientov, ktorí preukázali odozvu na začiatku liečby: medzi jednotlivými skupinami liečenými ziprazidónom nebol jasný dôkaz o závislosti odpovede od dávky. V tejto štúdií, do ktorej boli zaradení pacienti s pozitívnymi, ako aj negatívnymi príznakmi, bola účinnosť ziprazidónu demonštrovaná pri pozitívnych aj negatívnych príznakoch.

Výskyt prírastku telesnej hmotnosti, hlásený ako nežiaduci účinok v krátkodobých (4 - 6 týždňov) štúdiách liečby schizofrénie, bol nízky a identický u pacientov liečených ziprazidónom a placebom (u oboch 0,4 %). Počas jednoročnej placebom kontrolovanej štúdie boli pozorované skupinové mediány pre úbytok telesnej hmotnosti v rozsahu 1 - 3 kg u pacientov liečených ziprazidónom v porovnaní s mediánom úbytku telesnej hmotnosti 3 kg u pacientov, ktorí sa liečili placebom.

V dvojito-zaslepenej porovnávačej štúdií schizofrénie boli merané metabolické parametre vrátane hmotnosti a hladín inzulínu nalačno, celkového cholesterolu a triglyceridov a indexu inzulínovej rezistencie (IR). U pacientov, ktorí užívali ziprazidón, neboli od začiatku liečby pozorované významné zmeny u žiadneho z týchto metabolických parametrov.

#### *Výsledky rozsiahlej post-registračnej štúdie bezpečnosti*

Cieľom randomizovanej postregistračnej štúdie, v ktorej sa počas 1 roka sledovalo 18 239 pacientov so schizofréniou, bolo zistiť, či je účinok ziprazidónu na QT interval spojený so zvýšeným rizikom mortality nespôsobenej samovraždou. Táto štúdia, prebiehajúca v podmienkach prirodzenej klinickej praxe, nepreukázala rozdiel v pomere celkovej mortality nespôsobenej samovraždou medzi liečbou ziprazidónom a olanzapínom (primárny koncový bod). Štúdia taktiež nepreukázala rozdiel v sekundárnych koncových bodoch mortality z akejkoľvek príčiny (all-cause mortality), mortality v dôsledku samovraždy, mortality v dôsledku náhleho úmrtia, avšak v skupine liečenej ziprazidónom sa pozoroval nevýznamný numericky vyšší výskyt kardiovaskulárnej mortality. V skupine liečenej ziprazidónom sa tiež pozoroval štatisticky významne vyšší výskyt hospitalizácie z akejkoľvek príčiny, predovšetkým kvôli rozdielom v počte psychiatrických hospitalizácií.

#### *Bipolárna afektívna porucha*

Účinnosť ziprazidónu u dospelých s bipolárnou afektívnou poruchou bola stanovená v dvoch placebom kontrolovaných, dvojito-zaslepených 3-týždňových štúdiách, ktoré porovnávali ziprazidón s placebom a v jednej dvojito-zaslepenej 12-týždňovej štúdií, ktorá porovnávala ziprazidón s haloperidolom a placebom. Tieto štúdie zahŕňali približne 850 pacientov, ktorí spĺňali DSM-IV kritériá pre bipolárnu afektívnu poruchu I s akútnou alebo zmiešanou epizódou, s psychotickými črtami alebo bez nich. Výskyt psychotických črt na začiatku liečby bol v týchto štúdiách 49,7 %; 34,7 % alebo 34,9 %. Účinnosť bola stanovená pomocou stupnice na hodnotenie mánie (Mania Rating Scale, MRS). Stupnica závažnosti celkového klinického dopadu (Clinical Global Impression-Severity, CGI-S) bola v týchto štúdiách buď súčasne primárnou alebo kľúčovou sekundárnou premennou účinnosti. Liečba ziprazidónom (40-80 mg dvakrát denne, priemerná denná dávka 120 mg) viedla k štatisticky významne väčšiemu zlepšeniu v prípade oboch MRS a CGI-S na poslednej návšteve (3. týždeň) v porovnaní s placebom. V 12-týždňovej štúdií (priemerná denná dávka 16 mg) viedla liečba haloperidolom k významne väčšiemu zníženiu MRS skóre v porovnaní so ziprazidónom

(priemerná denná dávka 121 mg). Ziprazidón preukázal porovnateľnú účinnosť s haloperidolom v zmysle podielu pacientov, u ktorých pokračuje odpoveď na liečbu od 3. do 12. týždňa.

Účinnosť ziprazidónu v liečbe bipolárnej afektívnej poruchy I u detí a dospelých (vo veku 10 až 17 rokov) sa hodnotila v 4-týždňovej placebom kontrolovanej štúdiu (n=237) s hospitalizovanými alebo ambulantnými pacientmi, ktorí splnili DSM-IV kritériá bipolárnej afektívnej poruchy I s manickými alebo zmiešanými epizódami s psychotickými prejavmi alebo bez nich a mali východiskové Y-MRS skóre  $\geq 17$ . Táto dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia porovnávala flexibilne dávkovaný perorálne podávaný ziprazidón (80-160 mg/deň (40-80 mg dvakrát denne) rozdelený do 2 dávok u pacientov s hmotnosťou  $\geq 45$  kg; 40-80 mg/deň (20-40 mg dvakrát denne) u pacientov s hmotnosťou  $< 45$  kg) s placebom. Ziprazidón sa podával ako jednotlivá dávka 20 mg v prvý deň, potom sa v priebehu 1-2 týždňov titroval v 2 denných dávkach až na cieľový rozsah 120-160 mg/deň u pacientov s hmotnosťou  $\geq 45$  kg alebo 60-80 mg/deň u pacientov s hmotnosťou  $< 45$  kg. Povolené bolo asymetrické dávkovanie s rannou dávkou o 20 alebo 40 mg nižšou ako večernou. Ziprazidón bol u zmeny celkového Y-MRS skóre vo 4. týždni oproti východiskovým hodnotám lepší ako placebo. V tejto klinickej štúdiu bola podaná priemerná denná dávka 119 mg u pacientov s hmotnosťou  $\geq 45$  kg a 69 mg u pacientov s hmotnosťou  $< 45$  kg

### Pediatrické štúdie

#### *Bipolárna afektívna porucha*

Bezpečnosť ziprazidónu sa hodnotila u 237 pediatrických pacientov (vo veku 10-17 rokov), ktorí sa zúčastnili klinickej štúdie bipolárnej afektívnej poruchy s viacerými dávkami; perorálny ziprazidón dostávalo po dobu najmenej 180 dní celkom 31 pediatrických pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou I.

V 4-týždňovej štúdiu s pediatrickými pacientmi (vo veku 10 - 17 rokov) s bipolárnou afektívnou poruchou neboli medzi pacientmi užívajúcimi ziprazidón a placebo zaznamenané rozdiely v priemernej zmene telesnej hmotnosti, glykémie nalačno, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu alebo hladiny triglyceridov oproti východiskovým hodnotám.

Neexistujú dlhodobé dvojito zaslepené klinické štúdie skúmajúce účinnosť a toleranciu ziprazidónu u detí a dospelých.

Neexistujú dlhodobé klinické štúdie, ktoré skúmajú účinnosť ziprazidónu v prevencii návratu manických/depresívnych príznakov.

#### *Schizofrénia*

Program pediatrickej schizofrénie bol krátkodobým, 6-týždňovým, placebom kontrolovaným skúšaním (A1281134), po ktorom nasledovala 26-týždňová otvorená rozšírená štúdia (A1281135), ktorá bola navrhnutá tak, aby poskytovala informácie o účinnosti, bezpečnosti a tolerovateľnosti perorálneho ziprazidónu (40 – 80 mg dvakrát denne s jedlom) počas jeho dlhodobého podávania dospelým pacientom so schizofréniou vo veku od 13 do 17 rokov (vrátane). Držiteľ registrácie referenčného lieku ukončil pediatrickú štúdiu schizofrénie z dôvodu nedostatočnej účinnosti (pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podávaní opakovaných dávok ziprazidónu s jedlom sa maximálne sérové koncentrácie dosahujú typicky 6 až 8 hodín po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť dávky 20 mg po jedle je 60 %. Farmakokinetické štúdie ukázali, že biologická dostupnosť ziprazidónu sa zvýši až na 100 % v prítomnosti jedla. Preto sa odporúča, aby sa ziprazidón užíval spolu s jedlom.

### Distribúcia

Distribučný objem je približne 1,1 l/kg. Väzba ziprazidónu na bielkoviny plazmy je vyššia ako 99 %.

### Biotransformácia a eliminácia

Priemerný polčas eliminácie ziprazidónu je po perorálnom podaní 6,6 hodín. Ustálený stav sa dosiahne v priebehu 1 - 3 dní. Priemerný klírens intravenózne podaného ziprazidónu je 5 ml/min/kg. Približne 20 % dávky sa vylúči močom a približne 66 % sa eliminuje stolicou.

Ziprazidón má lineárnu kinetiku v rozsahu dávok 40 - 80 mg dvakrát denne, ak sa podáva s jedlom.

Ziprazidón sa po perorálnom podaní extenzívne metabolizuje, len malé množstvo ziprazidónu sa vylučuje nezmenené močom (< 1 %) a stolicou (< 4 %). Ziprazidón sa primárne vylučuje tromi predpokladanými metabolickými cestami, pričom vznikajú štyri hlavné cirkulujúce metabolity, benzizotiazolpiperazín-sulfoxid (BITP-sulfoxid), BITP-sulfón, ziprazidónium-sulfoxid a S-metyl-dihydroziprazidón. Nezmenený ziprazidón predstavuje približne 44 % z celkového množstva látky v sére.

Ziprazidón je primárne metabolizovaný dvomi cestami: redukciou a metyláciou za vzniku S-metyl-dihydroziprazidónu, čo predstavuje približne dve tretiny metabolizmu, a oxidačným metabolizmom, čo predstavuje zostávajúcu tretinu. *In vitro* štúdie za použitia ľudských pečenevých buniek naznačujú, že S-metyl-dihydroziprazidón vzniká v dvoch krokoch. Z týchto štúdií vyplýva, že prvý krok je sprostredkovaný primárne chemickou redukciou glutatiónom a súčasne enzymatickou redukciou aldehyd oxidázou. Druhým krokom je metylácia sprostredkovaná tiol-metyl-transferázou. *In vitro* štúdie naznačujú, že hlavným cytochrómom P450 katalyzujúcim oxidačný metabolizmus ziprazidónu je CYP3A4, s potenciálnym malým príspevom CYP1A2.

Ziprazidón, S-metyl-dihydroziprazidón a ziprazidónium sulfoxid majú pri testovaní *in vitro* vlastnosti, z ktorých možno predpovedať predlžujúci účinok na QTc interval. S-metyl-dihydroziprazidón sa vylučuje najmä stolicou biliárnou exkréciou s malým podielom metabolizmu katalyzovaného CYP3A4. Ziprazidón sulfoxid sa vylučuje renálnou exkréciou a sekundárnym metabolizmom katalyzovaným CYP3A4.

### Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetický skrining pacientov neodhalil žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike medzi fajčiarimi a nefajčiarimi.

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike medzi pohlaviami alebo v rôznych vekových kategóriách. Farmakokinetika ziprazidónu u detí a dospelých vo veku od 10 do 17 rokov bola po korekcii rozdielov v telesnej hmotnosti podobná ako u dospelých.

V súlade s faktom, že renálny klírens prispieva len veľmi málo k celkovému klírnsu ziprazidónu, neboli zaznamenané žiadne progresívne expozície ziprazidónu pri jeho podaní pacientom s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek. Expozície pacientov s miernym (klírens kreatinínu 30 - 60 ml/min), stredným (klírens kreatinínu 10 - 29 ml/min) a ťažkým poškodením (vyžadujúcim dialýzu) boli 146 %, 87 % a 75 % expozícií zdravých jedincov (klírens kreatinínu > 70 ml/min) po

perorálnom podaní 20 mg dvakrát denne počas 7 dní. Nie je známe, či sú u týchto pacientov zvýšené sérové koncentrácie metabolitov.

Pri ľahkom až stredne ťažkom poškodení pečenejších funkcií (Child Pugh A alebo B), ktoré boli spôsobenom cirhózou, boli sérové koncentrácie po perorálnom podaní o 30 % vyššie a eliminačný polčas bol asi o 2 hodiny dlhší ako u normálnych pacientov. Účinok poškodenia funkcie pečene na sérové koncentrácie metabolitov nie je známy.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o bezpečnosti neodhalili na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu žiadne osobitné riziko pre ľudí. V reprodukčných štúdiách na potkanoch a králikoch teratogenita ziprazidónu nebola dokázaná. Nežiaduce účinky na fertilitu a pokles hmotnosti mláďat boli pozorované pri dávkach, ktoré vyvolávali toxicitu samičích matiek, ako je pokles prírastku telesnej hmotnosti. Vzostup perinatálnej mortality a oneskorenie funkčného vývoja potomkov sa vyskytli pri plazmatických koncentráciách u samičích matiek extrapolovaných na podobné maximálne koncentrácie terapeutických dávok u ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

stearát horečnatý  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy  
predželatinovaný kukuričný škrob

#### Zipwell 40 mg tvrdé kapsuly

##### *Telo a vrchnák:*

indigokarmín (E132)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína

#### Zipwell 60 mg tvrdé kapsuly

##### *Telo a vrchnák:*

oxid titaničitý (E171)  
želatína

#### Zipwell 80 mg tvrdé kapsuly

##### *Telo:*

oxid titaničitý (E171)  
želatína

##### *Vrchnák:*

indigokarmín (E132)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajújte pri teplote do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA-Al-PVC/Al blistre a (HDPE) obal na tablety s viečkom so západkou (LDPE) so zabezpečovacím prstencom a vysušovadlom (silikagél).

#### **Veľkosti balení**

Blistre: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 a 100 tvrdých kapsúl.

HDPE obal na tablety: 100 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Zipwell 40 mg: 68/0717/09-S

Zipwell 60 mg: 68/0718/09-S

Zipwell 80 mg: 68/0719/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. mája 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022