

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZELDOX 20 mg
ZELDOX 40 mg
ZELDOX 60 mg
ZELDOX 80 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg, 40 mg, 60 mg alebo 80 mg ziprazidónu ako monohydrátu ziprazidónium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 20 mg kapsula obsahuje 66,10 mg monohydrátu laktózy.
Každá 40 mg kapsula obsahuje 87,83 mg monohydrátu laktózy.
Každá 60 mg kapsula obsahuje 131,74 mg monohydrátu laktózy.
Každá 80 mg kapsula obsahuje 175,65 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

ZELDOX 20 mg: modro-biele kapsuly (č. 4) označené "Pfizer" a ZDX 20
ZELDOX 40 mg: modré kapsuly (č. 4) označené "Pfizer" a ZDX 40
ZELDOX 60 mg: biele kapsuly (č. 3) označené "Pfizer" a ZDX 60
ZELDOX 80 mg: modro-biele kapsuly (č. 2) označené "Pfizer" a ZDX 80

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ziprazidón je indikovaný na liečbu schizofrénie u dospelých.

Ziprazidón je indikovaný na liečbu stredne ťažkých manických alebo zmiešaných epizód pri bipolárnej poruche u dospelých, detí a dospievajúcich vo veku 10 – 17 rokov (prevencia epizód bipolárnej poruchy nebola stanovená, pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Pri akútnej liečbe schizofrénie a bipolárnej afektívnej poruchy sa odporúča dávka 40 mg dvakrát denne s jedlom. Denná dávka sa môže následne upravovať podľa individuálneho klinického stavu až do maximálnej dávky 80 mg dvakrát denne. V prípade potreby sa môže odporúčaná maximálna dávka dosiahnuť už na tretí deň liečby.

Schválený text k rozhodnutiu o prevode registrácie, ev. č.: 2026/01142-TR, 2026/01143-TR, 2026/01144-TR, 2026/01145-TR

Je obzvlášť dôležité neprekročiť maximálnu dávku, keďže bezpečnostný profil nad 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 dostávať najnižšiu účinnú dávku; v mnohých prípadoch môže postačovať dávka 20 mg dvakrát denne.

Staršie osoby

Nižšia začiatková dávka sa bežne neindikuje, ale má sa zvážiť u pacientov vo veku od 65 rokov, kde 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 pečevnou insuficienciou sa majú zvážiť nižšie dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bipolárna afektívna porucha

Odporúčaná dávka pri akútnej liečbe bipolárnej afektívnej poruchy u pediatrickej populácie (vo veku 10 – 17 rokov) je jednorazová dávka 20 mg v prvý deň, podaná s jedlom. Ziprazidón sa má následne podávať s jedlom v dvoch jednotlivých denných dávkach a má sa titrovať počas 1 – 2 týždňov na cieľové rozmedzie 120 – 160 mg/deň pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 45 kg, alebo na cieľové rozmedzie 60 - 80 mg/deň pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 45 kg. Následné dávkovanie má byť upravené na základe individuálneho klinického stavu v rozsahu 80 – 160 mg/deň pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 45 kg alebo 40 - 80 mg/deň pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 45 kg. V klinickom skúšaní bolo povolené asymetrické dávkovanie s rannými dávkami o 20 mg alebo 40 mg nižšími ako boli večerné dávky (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

Je obzvlášť dôležité, aby nebola prekročená od hmotnosti odvodená maximálna dávka, keďže bezpečnostný profil nad maximálnou dávkou (160 mg/deň pre deti ≥ 45 kg a 80 mg/deň pre deti < 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 stanovená (pozri časti 4.4 a 5.1).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú užívať s jedlom a prehltnúť celé, bez toho, aby sa predtým žuli, drvili alebo otvárali, pretože to môže ovplyvniť absorpciu lieku.

4.3 Kontraindikácie

Známa precitlivosť 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 zlyhávanie. Arytmie liečené antiarytmikami I.A a III. triedy.

Súbežná liečba s liečivami, ktoré predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká I.A a III. triedy, oxid arzenitý, halofantrín, levometadyl acetát, mezoridazín, tioridazín, pimoqid, sparfloxacín, gatifloxacín, moxifloxacín, dolazetroniummesilát, meflochín, sertindol alebo cisaprid. (Pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anamnéza, vrátane vyhodnotenia rodinnej anamnézy, a fyzikálne vyšetrenie sa majú vykonať na identifikáciu pacientov, pre ktorých sa liečba ziprazidónom neodporúča (pozri časť 4.3).

QT interval

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

Ziprazidón sa preto nemá podávať spolu s liečivami, o ktorých je známe, že predlžujú QT-interval (pozri časti 4.3 a 4.5). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s významnou bradykardiou. Poruchy elektrolytovej rovnováhy, ako sú hypokaliémia a hypomagneziémia, zvyšujú riziko vzniku malígnych arytmií, preto musia byť korigované pred začiatkom podávania ziprazidónu. Pred začiatkom liečby pacientov so stabilným srdcovým ochorením sa má zväziť EKG vyšetrenie.

Ak sa objavia kardiálne symptómy, ako sú palpitácie, vertigo, synkopa alebo srdcové záchvaty, vtedy sa má zväziť možnosť vzniku malígnej srdcovej arytmie a má sa vykonať komplexné vyšetrenie srdca vrátane EKG. Ak je QTc interval > 500 ms, potom sa odporúča liečbu ukončiť (pozri časť 4.3).

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli zriedkavé hlásenia arytmií typu “torsades de pointes” u pacientov s viacerými kombinovanými rizikovými faktormi, ktorí užívali ziprazidón.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ziprazidónu v liečbe schizofrénie u detí a dospievajúcich nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri expozícii ziprazidónu bola hlásená lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). DRESS pozostáva z kombinácie troch alebo viacerých z nasledovných príznakov: kožná reakcia (ako je vyrážka alebo exfoliatívna dermatitída), eozinofília, horúčka, lymfadenopatia a jedna alebo viac systémových komplikácií ako sú hepatitída, nefritída, pneumonitída, myokarditída a perikarditída.

Pri expozícii ziprazidónu boli hlásené ďalšie závažné kožné nežiaduce reakcie ako je Stevensov-Johnsonov syndróm.

Závažné kožné nežiaduce reakcie sú niekedy smrteľné. Ak sa objavia závažné kožné nežiaduce reakcie, ziprazidón treba vysadiť.

Tardívna dyskinéza

Po dlhodobej liečbe môže ziprazidón spôsobiť tardívnu dyskinézu a iné neskoré extrapyramídové syndrómy. O pacientoch s bipolárnou poruchou je známe, že sú obzvlášť citliví na túto kategóriu príznakov. Je to častejšie s narastajúcou dĺžkou liečby a pribúdajúcim vekom. Ak sa objavia znaky a príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zväziť zníženie dávky alebo vysadenie ziprazidónu.

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 zväziť nižšia počiatočná dávka (napr. starší alebo oslabení pacienti) (pozri časť 4.2).

Epileptické záchvaty

Pri liečbe pacientov s epileptickými 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 u tejto skupiny pacientov (pozri časti 4.2 a 5.2).

Lieky obsahujúce laktózu

Keďže kapsula obsahuje ako pomocnú látku laktózu (pozri časť 6.1), pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek.

Zeldox obsahuje sodík

Zeldox obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule. Pacienti na diéte s nízkym obsahom sodíka môžu byť informovaní, že tento liek je v podstate „bez sodíka“.

Zvýšené riziko cerebrovaskulárnych príhod u skupiny pacientov s demenciou

V randomizovaných placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s demenciou, liečených atypickými antipsychotickými liekmi, sa zaznamenalo približne 3-násobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko nie je možné vylúčiť ani v prípade ostatných antipsychotických liečiv alebo skupín pacientov. ZELDOX sa má používať 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 možných 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.

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

Venózna trombembólia

V súvislosti s užívaním antipsychotík boli hlásené prípady venózne trombembólie (VTE). Keďže pacienti liečení antipsychotickými liečivami majú často získané rizikové faktory pre vznik VTE, je nutné identifikovať všetky rizikové faktory pre VTE pred, ako aj počas liečby ZELDOXOM a prijať potrebné preventívne opatrenia.

Priapizmus

Pri používaní antipsychotík, vrátane ziprazidónu, boli hlásené prípady priapizmu. Rovnako ako pri iných antipsychotikách, sa tento nežiaduci účinok nezdá byť závislý 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické a farmakodynamické štúdie medzi ziprazidónom a inými liekmi, ktoré predlžujú QT interval, sa nevykonali. Keďže aditívny účinok ziprazidónu a týchto liekov nemožno vylúčiť, preto sa ziprazidón nemá podávať s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká I.A a III. triedy, oxid arzenitý, halofantrín, levometadyl acetát, mezoridazín, tioridazín, pimozid, sparfloxacín, gatifloxacín, moxifloxacín, dolazetroniummesilát, meflochín, sertindol alebo cisaprid (pozri časť 4.3).

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

Lieky účinkujúce na CNS / alkohol

Vzhľadom na primárny účinok ziprazidónu na CNS sa má používať s opatrnosťou v kombinácii s inými centrálné účinkujúcimi liečivami a alkoholom.

Účinok ziprazidónu na iné lieky

In vivo štúdia s dextrometorfánom nepreukázala žiadnu významnú inhibíciu CYP2D6 pri plazmatických koncentráciách o 50 % nižších než tých, ktoré sa dosiahnu po podaní 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 nevedlo k signifikantným zmenám farmakokinetiky estrogénu (etinylestradiol, substrát CYP3A4) alebo progesterónu.

Lítium - súčasné podávanie ziprazidónu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku lítia. Keďže ziprazidón a lítium sa dávajú do súvislosti so zmenami v prevodovom systéme srdca, ich 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 súčasnej liečbe so stabilizátorom nálady karbamazepínom sú obmedzené.

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

Účinky ďalších liekov na ziprazidón

Ketokonazol (400 mg/deň), inhibitor 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-msulfoxidu o 8 %. Dodatočné predĺženie QTc sa nepozorovalo. Zmeny vo farmakokinetike v dôsledku súčasného podávania silných inhibitorov CYP3A4 nemajú pravdepodobne klinický význam, preto sa nevyžaduje úprava dávkovania. *In vitro* údaje a údaje od zvierat poukazujú na to, že ziprazidón môže byť P-glykoproteínový (p-gp) substrát. *In vivo* význam 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 karbamazepín, rifampicín a ľubovník bodkovaný môže spôsobiť znížené koncentrácie ziprazidónu.

Liečba karbamazepínom v dávke 200 mg dvakrát denne počas 21 dní, viedla ku zníženiu expozície ziprazidónu o približne 35 %.

Antacidá – opakované dávky antacid obsahujúcich alumínium a magnézium alebo cimetidín nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku ziprazidónu pri podaní s jedlom.

Sérotonínerné liečivá

V ojedinelých prípadoch sa vyskytli hlásenia sérotonínového syndrómu, ktorý dočasne súvisel s terapeutickým používaním ziprazidónu v kombinácii s inými sérotonínernými liekmi, ako sú SSRI (pozri časť 4.8). Medzi charakteristické znaky sérotonínového syndrómu možno zahrnúť zmätenosť, agitovanosť, horúčku, potenie, ataxiu, hyperreflexiu, myoklóniu a hnačku.

Väzba na bielkoviny

Ziprazidón sa pevne viaže na plazmatické bielkoviny. *In vitro* väzba na plazmatické bielkoviny nebola zmenená warfarínom ani propranololom, dvomi liekmi pevne viazanými na bielkoviny, ani ziprazidón nezmenil väzbu týchto liekov v ľudskej plazme. Možnosť liekových interakcií spôsobených vytiesnením z väzby na bielkoviny je preto nepravdepodobná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Štúdie reprodukčnej toxicity odhalili nežiaduce účinky na reprodukčný proces až pri dávkach vedúcich k toxicite matky a/alebo sedácii. Nie sú žiadne dôkazy poukazujúce na teratogenitu (pozri časť 5.3).

Gravidita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie u gravidných žien. Keďže skúsenosti u ľudí sú 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):

U novorodencov, ktorí boli vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane ziprazidónu) počas posledného trimestra gravidity, vzniká po pôrode riziko výskytu nežiaducich účinkov rôznej závažnosti a trvania, vrátane extrapyramídových a/alebo abstinenčných príznakov. Hlásená bola agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo poruchy dojčenia. Preto majú byť novorodenci pozorne sledovaní. ZELDOX sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je striktné nevyhnutné. 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 štúdií sa zistilo, že ziprazidón bol detekovaný v materskom mlieku. Pacientky sa musia poučiť, aby nedojčili, keď dostávajú ziprazidón. Ak je liečba nevyhnutná, dojčenie sa má prerušiť.

Fertilita

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

Antikonцепcia – 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 vozidlo alebo obsluhovať stroje, majú byť na to náležite upozornení.

4.8 Nežiaduce účinky

Perorálny ziprazidón sa podával v klinických skúšaniach (pozri časť 5.1) približne 6 500 dospelým pacientom. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v klinických skúšaniach schizofrénie boli nespavosť, somnolencia, bolesť hlavy a agitovanosť. V klinických skúšaniach bipolárnej afektívnej poruchy boli najčastejšími nežiaducimi reakciami sedácia, bolesť hlavy a somnolencia.

Dole uvedená tabuľka obsahuje nežiaduce reakcie na základe kontrolovaných štúdií schizofrénie a bipolárnej afektívnej poruchy.

Všetky nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky uvedené nižšie môžu súvisieť aj so základným ochorením a/alebo konkomitantnou liečbou.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 Až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Frekvencia neznáma (nemožno odhadnúť 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	hypokalcémia	
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, extrapyramidová porucha, parkinsonizmus, tardívna dyskinéza, dyskinéza, hypertónia, akatízia, tremor, závrat, sedácia	synkopa, záchvaty typu grand mal, ataxia, akinéza, syndróm nepokojných nôh, poruchy chôdze, salivácia, parestézia, hypestézia, dyzartria, porucha pozornosti, hypersomnia, letargia	neuroleptický malígny syndróm, sérotonínový syndróm, ovisnutá tvár, paréza	
Poruchy oka		rozmazané videnie, poruchy videnia	okulogyrická kríza, fotofóbia, suché oko	amblyopia, svrbenie oka	
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinnitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	palpitácie	Torsades de pointes	
Poruchy ciev		hypertenzia	hypertenzná kríza, ortostatická hypotenzia, hypotenzia	systolická hypertenzia, diastolická hypertenzia, kolísavý krvný tlak	venózna embolizácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			zovretie hrdla, dyspnoe, orofaryngeálna bolesť	laryngospazmus, štikútanie	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 Až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Frekvencia neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy gastrointestinálneho traktu		vracanie, hnačka, nauzea, zápcha, hypersekrécia slín, suchosť v ústach, dyspepsia	dysfágia, gastritída, gastroezofágová refluxová choroba, abdominálne ťažkosti, ochorenia jazyka, flatulencia	riedka stolica	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		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	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskulárna rigidita	torticollis, svalový kŕč, bolesť v končatinách, muskuloskeletálne ťažkosti, stuhnutosť kĺbov	trismus	
Poruchy obličiek a močových ciest			inkontinencia moča, dyzúria	retencia moču, enuréza	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období				syndróm z vysadenia lieku u novorodencov	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		sexuálna dysfunkcia u mužov	galaktorea, gynekomastia, amenorea	priapizmus, zvýšená erekcia, erektilná dysfunkcia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, bolesť, asténia, únava	dyskomfort na hrudníku, smäd	pocit horúčavy	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti	predĺžený QT interval na EKG, nezvyčajné pečenevé funkčné testy	zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	

V krátkodobých a dlhodobých klinických skúšaníach so ziprazidónom v liečbe schizofrénie a bipolárnej afektívnej poruchy bola incidencia tonicko-klonických záchvatov a hypotenzie menej častá, s výskytom menším než u 1 % pacientov liečených ziprazidónom.

Ziprazidón spôsobuje mierne až stredné, od dávky závislé predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1). V klinických skúšaníach schizofrénie sa pozoroval nárast o 30 až 60 ms u 12,3 % (976/7941) EKG vyšetrení u pacientov liečených ziprazidónom a u 7,5 % (73/975) EKG vyšetrení u pacientov, ktorí

dostávali placebo. Predĺženie o > 60 ms sa pozorovalo u 1,6 % (128/7941) vyšetrení u pacientov liečených ziprazidónom a u 1,2 % (12/975) vyšetrení u pacientov, ktorí dostávali placebo. Celková incidencia predĺženia QTc intervalu nad 500 ms bola 3 z 3266 (0,1 %) u pacientov liečených ziprazidónom a 1 z 538 (0,2 %) u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Porovnateľné výsledky sa pozorovali v klinických skúšaniach pri bipolárnej afektívnej poruche.

V klinických skúšaniach dlhodobej udržiavacej liečby schizofrénie boli hladiny prolaktínu u pacientov liečených ziprazidónom niekedy zvýšené, ale u väčšiny pacientov sa vrátili k normálnym hodnotám bez prerušenia liečby. Okrem toho, potenciálne klinické prejavy (napr. gynekomastia a zväčšenie prsníkov) boli zriedkavé.

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s bipolárnou poruchou (vo veku 10-17 rokov) najčastejšími nežiaducimi reakciami (hlásené s frekvenciou >10%) boli sedácia, somnolencia, bolesť hlavy, únava, nauzea, závrat, vracanie, znížená chuť do jedla a extrapyramídová porucha. V placebom kontrolovannej štúdiu u pacientov so schizofréniou (vo veku 13-17 rokov) najčastejšími nežiaducimi reakciami (hlásené s frekvenciou >10%) boli somnolencia a extrapyramídové poruchy. Pediatrický profil bezpečnosti ziprazidónu bol vo všeobecnosti podobný profilu u dospelých. V pediatrických štúdiách sa však pozorovala vyššia incidencia sedácie a somnolencie.

Ziprazidón sa v klinických skúšaniach u pediatrickej populácie spájal s podobným miernym až stredným, od dávky závislým, predĺžením QT intervalu ako u dospeljej populácie. Toniccko-klonické kŕče a hypotenzia neboli hlásené v placebom kontrolovaných skúšaniach bipolárnej 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 následkov). Všeobecne, najčastejšie hlásené príznaky po predávkovaní sú extrapyramídové symptómy, somnolencia, tremor a anxieta.

Možnosť vzniku psychickej otupenosti, záchvatov alebo dystónie hlavy a krku po predávkovaní predstavuje riziko aspirácie z indukovaného vracania. Ihneď sa má začať s kardiovaskulárnym monitoringom vrátane kontinuálneho elektrokardiografického monitoringu na detekciu možnej arytmie. Špecifické antidotum ziprazidónu neexistuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotiká/deriváty indolu/ziprazidón
ATC kód: N05AE04

Mechanizmus účinku

Ziprazidón vykazuje vysokú afinitu k dopamínovým receptorom typu 2 (D₂) a podstatne vyššiu afinitu k sérotonínovým receptorom typu 2_A (5HT_{2A}). Pri použití pozitronovej emisnej tomografie (PET) bola receptorová blokáda 12 hodín po jednorazovej perorálnej dávke 40 mg pri sérotonínovom type 2_A viac ako 80 % a viac ako 50 % pri D₂ type. Ziprazidón vzájomne reaguje aj so sérotonínovými receptormi 5HT_{2C}, 5HT_{1D} a 5HT_{1A}, pričom jeho afinita k týmto miestam je rovnaká alebo väčšia než afinita

k D₂ receptoru. Ziprazidón má stredne vysokú afinitu k neuronálnym transmiterom 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.

Ako sa ukázalo, ziprazidón je antagonistom na sérotonínových receptoroch typu 2_A (5HT_{2A}), ako aj dopamínových receptoroch typu 2 (D₂). Predpokladá sa, že terapeutická aktivita je aspoň čiastočne sprostredkovaná kombináciou týchto dvoch antagonistických účinkov. Ziprazidón je tiež silný antagonist na 5HT_{2C} a 5HT_{1D} receptoroch, silný agonista na 5HT_{1A} receptore a inhibuje neuronálne spätné vychytávanie noradrenalínu a sérotonínu.

Ďalšie informácie o klinických skúšaníach

Schizofrénia

V štúdiu s trvaním 52 týždňov 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 závislosti odozvy od dávky. V tejto štúdiu, do ktorej boli zaradení pacienti s pozitívnymi, ako aj negatívnymi príznakmi, sa účinnosť ziprazidónu prejavila pri pozitívnych aj negatívnych symptómoch.

Incidencia prírastku telesnej hmotnosti, hlásená ako nežiaduca udalosť v krátkodobých štúdiách liečby schizofrénie (4 - 6 týždňov), bola nízka a identická u pacientov so ziprazidónom a placebom (u oboch 0,4 %). Počas jednoročnej placebo kontrolovanej štúdie sa pozorovali 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 dostávali placebo.

V dvojito-zaslepenej porovnávacíj štúdiu schizofrénie sa merali metabolické parametre vrátane hmotnosti a hladín inzulínu nalačno, celkového cholesterolu a triacylglycerolov a indexu inzulínovej rezistencie (IR). U pacientov, ktorí užívali ziprazidón, sa nepozorovali významné zmeny od začiatku liečby ("baseline") u žiadneho z týchto metabolických parametrov.

Výsledky veľkej štúdie bezpečnosti po uvedení na trh

Po uvedení na trh bola vykonaná randomizovaná štúdia s 18 239 pacientmi so schizofréniou s obdobím sledovania 1 rok, aby sa zistilo či sa účinok ziprazidónu na QTc interval spája so zvýšeným rizikom mortality nezapríčinenej samovraždou. Táto štúdia, ktorá bola vykonaná v prirodzených podmienkach klinických ambulancií, neukázala rozdiel v miere celkovej mortality a mortality nezapríčinenej samovraždou medzi liečbou ziprazidónom a olanzapínom (primárny koncový ukazovateľ). Štúdia tiež neukázala rozdiel v sekundárnych koncových výsledkoch - mortalita zo všetkých príčin, mortalita zapríčinená samovraždou, mortalita z dôvodu náhlej smrti, avšak v skupine so ziprazidónom bol pozorovaný nevýznamný, numericky vyšší výskyt kardiovaskulárnej mortality. V skupine so ziprazidónom bol tiež pozorovaný štatisticky významne vyšší výskyt hospitalizácií z akejkoľvek príčiny, najmä z dôvodu rozdielov v počte psychiatrických hospitalizácií.

Bipolárna afektívna porucha

Účinnosť ziprazidónu u dospelých s bipolárnou afektívnou poruchou bola stanovená v dvoch placebo kontrolovaných, dvojito-zaslepených štúdiách s dĺžkou trvania 3 týždne, ktoré porovnávali ziprazidón s placebom a v jednej dvojito-zaslepenej štúdiu s dĺžkou trvania 12 týždňov, ktorá porovnávala ziprazidón s haloperidolom a placebom. Tieto štúdie zahŕňali približne 850 pacientov spĺňajúcich DSM-IV kritériá pre bipolárnu poruchu I s akútnou manickou alebo zmiešanou epizódou, s charakteristickými psychotickými príznakmi alebo bez nich. Výskyt psychotických príznakov 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 signifikantne väčšiemu zlepšeniu v prípade oboch MRS a CGI-S na poslednej návšteve (3. týždeň) v porovnaní s placebom. Pri liečbe haloperidolom v štúdiu s dĺžkou 12 týždňov (priemerná denná dávka 16 mg) došlo k signifikantne väčšiemu zníženiu

MRS skóre v porovnaní so ziprazidónom (priemerná denná dávka 121 mg). Ziprazidón preukázal porovnateľnú účinnosť s haloperidolom, čo sa týka podielu pacientov, u ktorých pokračuje odpoveď na liečbu od 3. do 12. týždňa.

Účinnosť ziprazidónu v liečbe bipolárnej poruchy I u pediatrických pacientov (vo veku 10 – 17 rokov), bola hodnotená v jednom 4-týždňovom, placebom kontrolovanom skúšaní (n=237) u hospitalizovaných pacientov alebo ambulantne liečených pacientov, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre manické alebo zmiešané epizódy bipolárnej poruchy I so psychotickými príznakmi alebo bez nich a mali na začiatku liečby Y-MRS skóre ≥ 17 . Táto dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia porovnávala flexibilne dávkovaný, perorálne podávaný ziprazidón 80 – 160 mg/deň (40 – 80 mg dva krát denne) v dvoch rozdelených dávkach pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 45 kg, 40 – 80 mg/deň (20 – 40 mg dvakrát denne) pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 45 kg s placebom. Ziprazidón bol podávaný ako jedna dávka 20 mg prvý deň, potom bol titrovaný počas 1 – 2 týždňov v dvoch denných dávkach na cieľové rozmedzie 120 – 160 mg/deň pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 45 kg alebo 60 – 80 mg/deň pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 45 kg. Bolo povolené asymetrické dávkovanie s rannými dávkami o 20 mg alebo 40 mg nižšími ako večerné dávky. Ziprazidón bol nadradený placebo v zmene celkového Y-MRS skóre od začiatku liečby po 4. týždeň. V tomto klinickom skúšaní boli podávané priemerné denné dávky 119 mg pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 45 kg a 69 mg pacientom s telesnou hmotnosťou < 45 kg. Neexistujú dlhodobé klinické skúšania u dospelých pacientov skúmajúce účinnosť ziprazidónu v prevencii návratu manicko-depresívnych príznakov.

Pediatrické štúdie

Bipolárna afektívna porucha

Ziprazidón bol z hľadiska bezpečnosti hodnotený u 237 pediatrických pacientov (vo veku 10 – 17 rokov), ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní na liečbu bipolárnej afektívnej poruchy s viacnásobnou dávkou. Celkovo 31 pediatrických pacientov s bipolárnou poruchou I dostávalo perorálne dávky ziprazidónu aspoň 180 dní.

V 4-týždňovom skúšaní s pediatrickými pacientmi (10 – 17 rokov) s bipolárnou afektívnou poruchou neboli rozdiely medzi ziprazidónom a placebom v priemernej zmene telesnej hmotnosti, hodnôt glukózy nalačno, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu alebo hladín triglyceridov od začiatku podávania.

Účinnosť ziprazidónu v liečbe bipolárnej poruchy I sa hodnotila v štúdiu po uvedení lieku na trh u pediatrických pacientov (n = 171 [populácia na hodnotenie bezpečnosti]; n = 168 [populácia s úmyslom liečiť – ITT]), ktorí na začiatku liečby spĺňali kritériá DSM-5 pre bipolárnu poruchu I (manickú alebo zmiešanú). Počas 4 týždňov sa v štúdiu s placebom porovnával perorálny ziprazidón s flexibilnou dávkou (80 – 160 mg/deň [40 – 80 mg dvakrát denne] u pacientov s hmotnosťou ≥ 45 kg; 40 – 80 mg/deň [20 – 40 mg dvakrát denne] u pacientov s hmotnosťou < 45 kg). V štúdiu sa preukázalo, že ziprazidón bol účinnejší ako placebo, pokiaľ ide o zmenu celkového skóre Y-MRS od začiatku liečby po 4. týždeň. V štúdiu sa nepozorovali medzi pacientmi užívajúcimi ziprazidón a placebo žiadne relevantné rozdiely v priemernej zmene telesnej hmotnosti, hodnôt glukózy nalačno, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu alebo triglyceridov.

Neboli vykonané dlhodobé dvojito zaslepené klinické skúšanie skúmajúce účinnosť a toleranciu ziprazidónu u detí a dospievajúcich.

Neexistujú dlhodobé klinické skúšania u pediatrických pacientov skúmajúce účinnosť ziprazidónu v prevencii návratu manicko-depresívnych príznakov.

Schizofrénia

Program pediatickej 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 dospievajúcim

pacientom so schizofréniou vo veku od 13 do 17 rokov (vrátane). Spoločnosť Pfizer ukončila pediatrickú štúdiu schizofrénie so Zeldoxom z dôvodu neúčinnosti (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Distribučný objem je približne 1,1 l/kg. Ziprazidón sa viaže viac než v 99 % na bielkoviny v sére.

Biotransformácia a eliminácia

Priemerný eliminačný polčas ziprazidónu po perorálnom podaní je 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 do moču (<1 %) a stolicou (<4 %). Ziprazidón sa primárne vylučuje tromi predpokladanými metabolickými cestami, pričom vznikajú štyri hlavné cirkulujúce metabolity: benzizotiazolpiperazínium-sulfoxid (BITP-sulfoxid), BITP-sulfón, ziprazidónium-sulfoxid a S-metyl-dihydroziprazidón. Nezmenený ziprazidón predstavuje asi 44 % z celkového množstva podaného lieku v sére.

Ziprazidón sa primárne metabolizuje dvomi cestami: redukciou a metyláciou s tvorbou S-metyldihydroziprazidónu, ktoré predstavujú približne dve tretiny metabolizmu a oxidáciou, ktorá predstavuje ďalšiu tretinu. *In vitro* štúdie s použitím subcelulárnych frakcií ľudskej pečene naznačujú, že S-metyldihydroziprazidón vzniká v dvoch krokoch. Prvý krok je primárne sprostredkovaný chemickou redukciou glutatiónom ako aj enzymatickou redukciou aldehydoxidázou. Druhým krokom je metylácia sprostredkovaná tiolovou metyltransferázou. *In vitro* štúdie ukazujú, že CYP3A4 je hlavným cytochrómom P450 katalyzujúcim oxidáciu ziprazidónu s možným nízkym podielom CYP1A2.

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

Osobitné skupiny pacientov

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

Nepozorovali sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike medzi pohlaviami alebo rôznych vekových kategórií. Farmakokinetika ziprazidónu u pediatrických pacientov vo veku 10 – 17 rokov bola po korekcii rozdielov v telesnej hmotnosti podobná farmakokinetike pozorovanej u dospelých pacientov.

V súlade s faktom, že obličkový klírens prispieva veľmi málo k celkovému klírnsu ziprazidónu, je to, že neboli zaznamenané progresívne nárasty v expozícii ziprazidónu pri jeho podaní pacientom s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek. Expozície u pacientov s ľahkým (klírens kreatinínu 30 - 60 ml/min), stredne ťažkým (klírens kreatinínu 10 - 29 ml/min) a ťažkým poškodením

Schválený text k rozhodnutiu o prevode registrácie, ev. č.: 2026/01142-TR, 2026/01143-TR, 2026/01144-TR, 2026/01145-TR

(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 porušení funkcií pečene (trieda A alebo B klasifikácie podľa Childa-Pugha) v dôsledku cirhózy boli sérové koncentrácie po perorálnom podaní o 30 % vyššie a eliminačný polčas bol asi o 2 hodiny dlhší ako u normálnych pacientov. Vplyv poruchy 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 s potkanmi a králikmi sa nedokázala teratogenita ziprazidónu. Nežiaduce účinky na fertilitu a pokles hmotnosti mláďat sa pozorovali pri dávkach toxických pre matku. Vzostup perinatálnej mortality a oneskorenie funkčného vývoja potomkov sa vyskytli pri plazmatických koncentráciách u matiek extrapolovaných k podobným maximálnym koncentráciám terapeutických dávok u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob, predželatínovaný
stearát horečnatý

Obal kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
indigokarmín (E132) (obsahujú len kapsuly 20 mg, 40 mg a 80 mg)

Potlač kapsuly:

šelak
propylénglykol (E1520)
hydroxid amónny (E527)
hydroxid draselný (E525)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister

Alu/PVC/PVA blister uzatvorený hliníkovou fóliou (lakovanou PVC).

Veľkosť balenia:

Blistrové balenie obsahuje 14, 20, 30, 50, 56, 60 alebo 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

ZELDOX 20 mg	68/0180/02-S
ZELDOX 40 mg	68/0181/02-S
ZELDOX 60 mg	68/0182/02-S
ZELDOX 80 mg	68/0183/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. septembra 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. novembra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026