

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ypsila 40 mg cietās kapsulas
 Ypsila 60 mg cietās kapsulas
 Ypsila 80 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVSYpsila 40 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 40 mg ziprazidona (*ziprasidonum*) ziprazidona hidrogēnsulfāta veidā.

Ypsila 60 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 60 mg ziprazidona (*ziprasidonum*) ziprazidona hidrogēnsulfāta veidā.

Ypsila 80 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 80 mg ziprazidona (*ziprasidonum*) ziprazidona hidrogēnsulfāta veidā.

Palīgviela:

	40 mg	60 mg	80 mg
Laktoze (mg/kapsulā)	114,86	172,30	229,73

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

40 mg cietās kapsulas:

Kapsulas vāciņš ir tumši zaļš, kapsula ir pastelzaļa. Kapsulā ir gaiši rozā vai brūngans pulveris.

60 mg cietās kapsulas:

Kapsulas vāciņš ir tumši zaļš, kapsula ir balta. Kapsulā ir gaiši rozā vai brūngans pulveris.

80 mg cietās kapsulas:

Kapsulas vāciņš ir pastelzaļš, kapsula ir balta. Kapsulā ir gaiši rozā vai brūngans pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1 Terapeitiskās indikācijas**

Ziprazidons indicēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Ziprazidons indicēts vidēji smagu mānijas vai jauktu epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā pieaugušajiem un bērniem un pusaudžiem no 10-17 gadu vecumam (bipolāru traucējumu epizožu profilakse nav pierādīta – skatīt apakšpunktu 5.1).

Ārstiem jāņem vērā ziprazidona spēja pagarināt QT intervālu (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ypsila nevar lietot terapijas uzsākšanai, jo kapsulas nav paredzētas sadalīšanai. Šim nolūkam paredzētas 20 mg ziprazidona kapsulas.

Pieaugušie

Ieteicamā deva šizofrēnijas un bipolāras mānijas akūtai ārstēšanai ir 40 mg divreiz dienā kopā ar ēdienu. Dienas devu var turpmāk pielāgot, ņemot vērā individuālo klīnisko stāvokli, līdz maksimāli 80 mg divreiz dienā. Ja tas indicēts, maksimālā ieteiktā deva var tikt sasniegta jau 3. ārstēšanas dienā. Īpaši svarīgi nepārsniegt maksimālo devu, jo nav apstiprināts drošums par 160 mg dienā lielākām devām, un ziprazidona lietošana ir saistīta ar QT intervāla pagarināšanu, kas atkarīga no devas lieluma (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Šizofrēnijas balstterapijā pacientiem jālieto mazākā efektīvā deva; daudzos gadījumos 20 mg divreiz dienā var būt pietiekama deva.

Gados veci pacienti

Parasti nav jālieto mazāka sākumdeva, bet tās lietošana jāapsver par 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, ja to prasa klīniski faktori.

Lietošana nieru bojājuma gadījumā

Pacientiem ar traucētu nieru darbību devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

Lietošana aknu bojājuma gadījumā

Pacientiem ar aknu mazspēju jāapsver mazāku devu lietošana (skatīt apakšpunktus 4.4. un 5.2).

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bipolārā mānija

Ieteicamā deva akūtai bipolārās mānijas ārstēšanai pediatriem pacientiem (10 – 17 gadus veciem) ir viena 20 mg deva 1. dienā, lietojot to maltītes laikā. Ziprazidonu pēc tam lieto ēšanas laikā divās dalītās dienas devās, titrējot 1 – 2 nedēļu laikā līdz mērķa devai 120 – 160 mg/dienā robežās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 45 kg, vai līdz mērķa devai 60 – 80 mg/dienā robežās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 45 kg. Pēc tam deva jāpielāgo atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim 80 – 160 mg/dienā robežās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 45 kg, vai 40 – 80 mg/dienā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 45 kg. Klīniskajā pētījumā bija atļauta asimetriska dozēšana – rīta deva varēja būt par 20 mg vai 40 mg mazāka nekā vakara deva (skatīt apakšpunktu 4.4, 5.1 un 5.2).

Ļoti svarīgi ir nepārsniegt pēc ķermeņa masas aprēķināto maksimālo devu, jo par maksimālo lielākas devas (160 mg/dienā bērniem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 45 kg, un 80 mg/dienā bērniem, kuru ķermeņa masa ir < 45 kg) lietošanas drošums nav apstiprināts, un ziprazidona lietošana ir saistīta ar QT intervāla pagarināšanos, kas ir atkarīga no devas (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Šizofrēnija

Ziprazidona lietošanas drošums un efektivitāte ar šizofrēniju slimojošiem pediatriem pacientiem nav noskaidrota (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.3 Kontrindikācijas

- Zināma paaugstināta jutība pret ziprazidonu vai jebkuru no palīgvielām.
- Diagnosticēta QT intervāla pagarināšanās.
- Iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms.
- Nesen bijis akūts miokarda infarkts.
- Dekompensēta sirds mazspēja.
- Aritmijas, kas tiek ārstētas ar IA un III grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem.
- Paralēla ārstēšana ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, piemēram, IA un III grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem, arsēna trioksīdu, halofantrīnu, levometadila acetātu, mezoridazīnu, tioridazīnu, pimoziātu, sparfloksacīnu, gatifloksacīnu, moksifloksacīnu, dolasetrona mezilātu, meflohinu, sertindolu vai cisapriātu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Anamnēze, arī ģimenes anamnēzes novērtēšana, un fiziski izmeklējumi jāveic, lai noskaidrotu, kuriem pacientiem ārstēšana ar ziprazidonu nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.3).

QT intervāls

Ziprazidons rada nelielu vai mērenu no devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos (skatīt apakšpunktus 4.8 un 5.1). Tādēļ ziprazidonu nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas pagarina QT intervālu (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.5). Piesardzība ieteicama pacientiem ar izteiktu bradikardiju. Elektrolītu līdzsvara traucējumi, piemēram, hipokaliēmija un hipomagniēmija palielina ļaundabīgas aritmijas risku, un tie jākorrigē pirms ziprazidona terapijas sākšanas. Ja tiek ārstēti pacienti ar stabilu sirds slimību, pirms ārstēšanas sākšanas jāapsver EKG veikšanas nepieciešamība.

Ja pacientam rodas kardiāli simptomi, piemēram, sirdsklauves, vertigo, sinkope vai krampji, jāapsver ļaundabīgas aritmijas iespējamība un pacientam jāveic kardioloģiska izmeklēšana, arī EKG. Ja QTc intervāls kļūst > 500 ms, ārstēšanu ieteicams pārtraukt (skatīt apakšpunktu 4.3). Pēcregistrācijas periodā reti bijuši ziņojumi par *torsade de pointes*, lietojot ziprazidonu pacientiem ar multipliem, sarežģītiem riska faktoriem.

Bērni un pusaudži

Ziprazidona drošums un efektivitāte šizofrēnijas ārstēšanā bērniem un pusaudžiem nav pētīts.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (ĻNS)

ĻNS ir reta, bet potenciāli letāla komplikācija, par kuru ziņots saistībā ar antipsihotisku līdzekļu, arī ziprazidona lietošanu. ĻNS ārstēšana prasa nekavējoties pārtraukt visu antipsihotisko līdzekļu lietošanu.

Tardīvā diskinēzija

Ziprazidons pēc ilgstošas lietošanas var izraisīt tardīvo diskinēziju un citus tardīvus ekstrapiramidālus sindromus. Zināms, ka pacienti ar bipolāriem traucējumiem ir īpaši jutīgi pret šīs grupas simptomiem. Tie rodas biežāk pēc ilgākas ārstēšanas un ja pacients ir vecāks. Ja rodas tardīvās diskinēzijas pazīmes vai simptomi, jāapsver ziprazidona devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana.

Krampji

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

Aknu bojājums

Nav pieredzes par ziprazidona lietošanu pacientiem ar smagu aknu mazspēju, tāpēc šai pacientu grupai ziprazidonu jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Laktozi saturošas zāles

Tā kā kapsula satur palīgvielu laktozi (skatīt apakšpunktu 6.1), pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

Palielināts cerebrovaskulāro traucējumu risks pacientiem ar demenci

Randomizētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar demenci, kas saņēma atipiskos antipsihotiskos līdzekļus, tika novērots apmēram trīs reizes lielāks cerebrovaskulāro blakusparādību risks. Šī riska palielināšanās mehānisms nav skaidrs. Riska palielināšanos nevar izslēgt, lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus vai citās pacientu grupās. Pacientiem ar insulta riska faktoriem ziprazidonu jālieto piesardzīgi.

Palielināta mirstība gados vecākiem pacientiem ar demences izraisītu psihozi

Konstatēts, ka gados vecākiem pacientiem ar demences izraisītu psihozi ir palielināts nāves risks, salīdzinot ar placebo, ja viņi tiek ārstēti ar noteiktiem antipsihotiskiem līdzekļiem. Ar ziprazidonu veikto pētījumu dati par gados vecāku, ar demenci slimojošu pacientu ārstēšanu nav pietiekami, lai secinātu, vai šai pacientu grupā ir palielināts nāves risks vai tā nav, lietojot ziprazidonu, salīdzinājumā ar placebo. Ziprazidons nav apstiprināts gados vecāku, ar demences izraisītu psihozi slimojošu pacientu ārstēšanai.

Venoza trombembolija

Saistībā ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu saņemti ziņojumi par venozas trombembolijas (VTE) gadījumiem. Pacientiem, kurus ārstē ar antipsihotiskiem līdzekļiem, bieži mēdz būt iegūtie VTE riska

faktori. Tāpēc pirms ārstēšanas sākšanas ar ziprazidonu un tās laikā jānosaka visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilaktiski pasākumi.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti farmakokinētiski un farmakodinamiski pētījumi, kuros salīdzināts ziprazidons ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu. Nevar izslēgt ziprazidona un šo zāļu aditīvu darbību. Tāpēc ziprazidonu nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, piemēram, Ia un III grupas antiaritmiskiem līdzekļiem, arsēna trioksīdu, halofantrīnu, levometadila acetātu, mezoridazīnu, tioridazīnu, pimozīdu, sparfloksacīnu, gatifloksacīnu, moksifloksacīnu, dolasetrona mezilātu, meflokvīnu, sertindolu vai cisaprīdu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Nav veikti pētījumi ar bērniem par ziprazidona mijiedarbību ar citām zālēm.

CNS ietekmējošas zāles/ alkohols

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

Ziprazidona ietekme uz citām zālēm

In vivo pētījumā ar dektrometorfānu neatklāja nozīmīgu CYP2D6 inhibīciju, kad koncentrācija plazmā bija par 50% zemāka nekā lietojot ziprazidonu 40 mg divas reizes dienā. *In vitro* pētījumu dati liecina, ka ziprazidons var izraisīt vieglu CYP2D6 un CYP3A4 inhibēšanu. Tomēr maz ticams, ka ziprazidons klīniski nozīmīgi ietekmēs to zāļu farmakokinētiku, kuras metabolizē citohroma P450 izoenzīmi.

Perorāli kontracepcijas līdzekļi - ziprazidona lietošana neradīja būtiskas pārmaiņas estrogēna (etinilestradiola, CYP 3A4 substrāta) vai progesterona farmakokinētikā.

Litijs – vienlaicīga lietošana ar ziprazidonu neietekmēja litija farmakokinētiku.

Tā kā ziprazidona un litija lietošana saistīta ar sirds vadīšanas pārmaiņām, vienlaicīga lietošana var radīt farmakodinamisku mijiedarbību, arī aritmijas risku.

Ir maz datu par vienlaicīgu lietošanu ar garastāvokļa stabilizētājiem karbamazepīnu un valproātu.

Citu zāļu ietekme uz ziprazidonu

CYP 3A4 inhibitors ketokonazols (400 mg dienā) paaugstina ziprazidona koncentrāciju serumā par < 40%. Pie gaidāmās ziprazidona T_{max} S-metil-dihidroziprazidona koncentrācija serumā palielinājās par 55% un ziprazidona sulfoksīda – par 8%. Papildu QTc pagarināšanos nenovēroja. Farmakokinētikas pārmaiņas, ko rada spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaicīga lietošana, iespējams, nav nozīmīgas; tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ārstēšana ar 200 mg karbamazepīna divreiz dienā, kas ilga 21 dienu, izraisīja ziprazidona darbības pavājināšanos aptuveni par 35%.

Nav datu par vienlaicīgu lietošanu ar valproātu.

Antacīdi – alumīniju un magniju saturošu antacīdo līdzekļu vai cimetidīna daudzu devu lietošana ēdienreizes laikā nozīmīgi neietekmē ziprazidona farmakokinētiku.

Serotonīnērgiskie līdzekļi

Atsevišķos gadījumos ziņots par serotonīna sindroma īslaicīgu saistību ar ziprazidona lietošanu terapijā vienlaicīgi ar citiem serotonīnērgiskiem līdzekļiem, piemēram, SSAI (skatīt apakšpunktu 4.8). Serotonīna sindroms var izpausties ar apjukumu, uzbudinājumu, drudzi, svīšanu, ataksiju, hiperrefleksiju, mioklonusu un caureju.

Saistīšanās ar olbaltumiem

Ziprazidons izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem. Ziprazidona saistīšanos ar plazmas olbaltumiem *in vitro* neietekmēja varfarīns un propranolols, kas ir divas ar olbaltumiem stipri saistītas zāles, un ziprazidons arī nemainīja šo zāļu saistīšanos cilvēka plazmā. Tādējādi zāļu mijiedarbības iespējamība ar ziprazidonu aizstāšanas dēļ ir maz ticama.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos nevēlama ietekme uz reproduktīvo procesu konstatēta devās, kas ir toksiskas un/vai sedatīvas mātes organismam. Teratogenitāte netika pierādīta (skatīt apakšpunktu 5.3).

Lietošana grūtniecības laikā

Pētījumi ar grūtniecēm nav veikti. Tādēļ sievietēm reproduktīvā vecumā, lietojot ziprazidonu, jāiesaka lietot piemērotu kontracepcijas metodi. Tā kā datu par ietekmi cilvēkam ir maz, grūtniecības laikā lietot ziprazidonu nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad sagaidāmais ieguvums mātei ir lielāks par iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kas bijuši pakļauti antipsihotisku zāļu (arī Ypsila) ietekmei mātes grūtniecības trešā trimestra laikā, pastāv blakusparādību risks, kas ietver dažādas smaguma pakāpes un ilguma ekstrapiramidālus un/vai lietošanas pārtraukšanas simptomus. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniiju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratorisku distresu vai ēšanas traucējumiem. Tādēļ jaundzimušos rūpīgi jāuzrauga.

Lietošana zīdīšanas periodā

Nav zināms vai ziprazidons izdalās mātes pienā. Pacientes, kas lieto ziprazidonu, nedrīkst zīdīt bērnu. Ja ārstēšana ir nepieciešama, zīdīšana ir jāpārtrauc.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos (skatīt apakšpunktu 5.1) iekšķīgi ziprazidonu ir saņēmuši vairāk nekā 6500 pieauguši pacienti. Biežākās blakusparādības šizofrēnijas klīniskos pētījumos bija sedācija un akatīzija. Bipolārās mānijas klīniskos pētījumos biežākās blakusparādības bija sedācija, akatīzija, ekstrapiramidāli traucējumi un reibonis.

Turpmāk sarakstā norādītas nevēlamās blakusparādības, kuras apkopotas balstoties uz īstermiņa (4 - 6 nedēļas), fiksētas devas šizofrēnijas pētījumiem un īstermiņa (3 nedēļas), pielāgojamas devas bipolārās mānijas pētījumiem ar iespējamu vai varbūtēju saistību ar ziprazidona lietošanu un kuras konstatētas biežāk nekā lietojot placebo. Papildu reakcijas, par kurām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, tālāk sniegtajā sarakstā iekļautas ar sastopamības biežumu 'Nav zināms' slīprakstā.

Visas nevēlamās blakusparādības iedalītas grupās pēc to sastopamības biežuma (ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100 līdz <1/10), retāk (>1/1000 līdz <1/100), reti (<1/1000)), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Tālāk norādītās blakusparādības var būt saistītas arī ar pamatslimību un/vai vienlaikus lietotām zālēm.

Infekcijas un infestācijas

- reti: rinīts

Metabolisma un barošanās traucējumi

- retāk: palielināta ēstgriba

- reti: hipokalciēmija

Psihiskie traucējumi

- bieži: nemiers
- retāk: uzbudinājums, trauksme, kamols kaklā, nakts murgi
- reti: panikas lēkme, depresijas simptomi, bradifrēnija, notrulinātas emocijas, anorgasmija
- nav zināmi: bezmiegs, mānija/hipomānija

Nervu sistēmas traucējumi

- bieži: distonija, akatīzija, ekstrapiramidāli traucējumi, pārkinsonisms (arī zobrata rigiditāte, bradikinēzija, hipokinēzija), trīce, reibonis, sedācija, miegainība, galvassāpes
- retāk: ģeneralizēti toniski kloniski krampji, tardīvā diskinēzija, diskinēzija, siekalošanās, ataksija, dizatrija, okulogīriskā krīze, uzmanības traucējumi, hipersomnija, hipoestēzija, parestēzija, letarģija
- reti: greizais kakls, parēze, akinēzija, hipertonijs, nemierīgo kāju sindroms
- nav zināmi: ļaundabīgs neiroleptisks sindroms, serotonīna sindroms (skatīt apakšpunktu 4.5), sejas muskuļu noslīdējums

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- reti: limfopēnija, eozinofilo liekocītu skaita palielināšanās

Sirds funkcijas traucējumi

- retāk: sirdsklauves, tahikardija
- reti: elektrokardiogrammā pagarināts koriģētais QT intervāls
- nav zināmi: *Torsade de pointes* (skatīt apakšpunktu 4.4)

Acu slimības

- bieži: redzes miglošanās
- retāk: fotofobija
- reti: ambliopija, redzes traucējumi, acu nieze, sausas acis

Ausu un labirinta bojājumi

- retāk: vertigo, troksnis ausīs
- reti: ausu sāpes

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- retāk: hipertensīva krīze, hipertensija, ortostatiska hipotensija, hipotensija
- reti: sistoliska hipertensija, diastoliska hipertensija, labils asinsspiediens
- nav zināmi: sinkope, venozā trombembolija

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

- retāk: aizdusa, rīkles iekaisums
- reti: žagas

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

- bieži: slikta dūša, vemšana, aizcietējums, dispepsija, sausa mute, pastiprināta siekalu izdalīšanās
- retāk: caureja, disfāģija, gastrīts, gastrointestināls diskomforts, mēles pietūkums, mēles aplikums, meteorisms
- reti: gastroezofageāls atvilkis, šķidra vēdera izeja

Ādas un zemādas audu bojājumi

- retāk: nātrene, izsitumi, makulopapulāri izsitumi, pinnes
- reti: psoriāze, alerģisks dermatīts, alopēcija, sejas pietūkums, eritēma, papulāri izsitumi, ādas kairinājums
- nav zināmi: hipersensitivitāte, angioneirotiskā tūska

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- bieži: skeleta muskuļu rigiditāte
- retāk: skeleta muskuļu diskomforts, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs, locītavu stīvums
- reti: trisms

Nieru un urīnceļu traucējumi

- reti: urīna nesaturēšana, dizūrija
- nav zināmi: enurēze
-

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

- nav zināmi: zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms jaundzimušajiem (skatīt apakšpunktu 4.6)

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

- reti: erektilā disfunkcija, pastiprināta erekcija, galaktoreja, ginekomastija
- nav zināmi: priapisms

Imūnās sistēmas traucējumi

- nav zināmi: anafilaktiska reakcija

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

- retāk: palielināts aknu enzīmu līmenis
- reti: aknu funkcionālo testu pārmaiņas

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- bieži: astēnija, nogurums
- retāk: diskomforts krūtīs, patoloģiska gaita, sāpes, slāpes
- reti: paaugstināta ķermeņa temperatūra, karstuma sajūta

Izmeklējumi

- reti: palielināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs,

Īstermiņa un ilgtermiņa šizofrēnijas un bipolārās mānijas klīniskos pētījumos ar ziprazidonu toniski kloniskus krampjus un hipotensiju novēroja retāk, kas bija mazāk par 1% pacientu, kas tika ārstēti ar ziprazidonu.

Ziprazidons rada vieglu vai vidēji stipru devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos (skatīt apakšpunktu 5.1). Šizofrēnijas klīniskos pētījumos pagarināšanos no 30 līdz 60 ms EKG novēroja 12,3% (976/7941) ar ziprazidonu ārstētiem un 7,5% EKG mērījumos (73/975) ar placebo ārstētiem pacientiem. Pagarinājumu > 60 ms novēroja 1,6% (128/7941) un 1,2% (12/975) mērījumos attiecīgi ar ziprazidonu un placebo ārstētiem pacientiem. QTc intervāla pagarināšanos virs 500 ms novēroja 3 no 3266 (0,1%) ar ziprazidonu ārstētiem pacientiem un 1 no 538 (0,2%) ar placebo ārstētiem pacientiem. Bipolārās mānijas klīniskos pētījumos tika iegūti līdzīgi dati.

Ilgstošos šizofrēnijas balstterapijas klīniskos pētījumos ar ziprazidonu ārstētiem pacientiem dažkārt bija paaugstināts prolaktīna līmenis, taču lielākajai pacientu daļai tas normalizējās bez terapijas pārtraukšanas. Turklāt spēcīgas klīniskas izpausmes (piemēram, ginekomastija un krūts dziedzeru palielināšanās) bija retas.

Bērni un pusaudži ar bipolāro māniju

Iekšķīgi ziprazidons klīniskajos pētījumos (skatīt apakšpunktu 5.1) lietots 267 pediatrikām pētāmajām personām ar bipolāriem traucējumiem. Placebo kontrolētā pētījumā biežākās blakusparādības (ziņotas ar biežumu >10%) bija sedācija, miegainība, galvassāpes, nogurums un slikta dūša. Blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe šīm pētāmajām personām kopumā bija līdzīga tām, kas konstatētas pieaugušajiem ar bipolāriem traucējumiem, kuri ārstēti ar ziprazidonu. Pediatrikā bipolārā klīniskā pētījumā ziprazidona lietošana bija saistīta ar tādu pašu nelielu vai vidēji izteiktu, no devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos kā novērots pieaugušo populācijā. Placebo

kontrolētos pediatrikos bipolāros klīniskos pētījumos par toniski-kloniskiem krampjiem un hipotensiju netika ziņots.

4.9 Pārdozēšana

Dati par ziprazidona pārdozēšanu ir ierobežoti. Zināms, ka lielākā vienā reizē iekšķīgi lietotā ziprazidona deva ir 12 800 mg. Šajā gadījumā tika ziņots par ekstrapiramidāliem simptomiem un 446 ms garu QTc intervālu (bez ietekmes uz sirds funkciju). Kopumā pēc pārdozēšanas visbiežāk tika ziņots par ekstrapiramidāliem simptomiem, miegainību, trīci un trauksmi.

Iespējamie apziņas traucējumi, krampji vai galvas un kakla muskuļu distoniska reakcija pēc pārdozēšanas var radīt aspirācijas risku ierosinātas vemšanas gadījumā. Nekavējoties jāsāk kardiovaskulāra uzraudzība, kas ietver pastāvīgu elektrokardiogrāfisku uzraudzību, lai atklātu iespējamu aritmiju. Specifiska antidota ziprazidonam nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antipsihotiskie līdzekļi, indola atvasinājumi, ATK kods: N05AE04. Ziprazidonam ir augsta afinitāte pret dopamīna 2. tipa (D_2) receptoriem un krietni augstāka afinitāte pret serotonīna $2A$ tipa ($5HT_{2A}$) receptoriem. Ar pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET) nosakot receptoru blokādi 12 stundas pēc vienas 40 mg devas ievadīšanas, serotonīna $2A$ tipa receptoru blokāde bija lielāka par 80% un D_2 receptoru blokāde lielāka par 50%. Ziprazidons mijiedarbojas arī ar serotonīna $5HT_{2C}$, $5HT_{1D}$ un $5HT_{1A}$ receptoriem, demonstrējot pret tiem līdzvērtīgu vai lielāku afinitāti nekā pret D_2 receptoriem. Ziprazidonam piemīt vidēji stipra afinitāte pret neironu serotonīna un noradrenālīna transporta formām. Ziprazidonam piemīt vidēji stipra afinitāte pret histamīna $H(1)$ un $\alpha(1)$ receptoriem. Ziprazidonam ir niecīga afinitāte pret muskarīna $M(1)$ receptoriem.

Konstatēts, ka ziprazidons ir gan serotonīna $2A$ tipa ($5HT_{2A}$) receptoru, gan dopamīna 2. tipa (D_2) receptoru antagonists. Tiek uzskatīts, ka tā terapeitisko darbību daļēji nodrošina antagonistisko ietekmju kombinācija. Ziprazidons ir arī spēcīgs $5HT_{2C}$ un $5HT_{1D}$ receptoru antagonists, tas ir spēcīgs $5HT_{1A}$ receptoru agonists un inhibē noradrenālīna un serotonīna atpakaļsaistīšanos neironos.

Sīkāka informācija par klīniskiem pētījumiem

Šizofrēnija

52 nedēļas ilgā pētījumā ziprazidons bija efektīvs klīniskas uzlabošanās uzturēšanā ilgstošā terapijā pacientiem, kam bija atbildes reakcija pret sākotnējo ārstēšanu: nebija skaidru pierādījumu par devas lieluma noteiktu saistību starp ziprazidona lietotāju grupām. Šajā pētījumā, kurā iekļāva pacientus gan ar pozitīviem, gan negatīviem simptomiem, ziprazidona efektivitāte tika demonstrēta gan pozitīvu, gan negatīvu simptomu gadījumā.

Ķermeņa masas palielināšanās biežums, par ko ziņots kā par blakusparādību īstermiņa (4 - 6 nedēļas) šizofrēnijas pētījumos, bija mazs un identisks ar ziprazidonu un ar placebo ārstētiem pacientiem (abiem 0,4%). Vienu gadu ilgā placebo kontrolētā pētījumā tika novērota ķermeņa masas samazināšanās vidēji par 1 - 3 kg ar ziprazidonu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar vidējo samazināšanos par 3 kg ar placebo ārstētiem pacientiem.

Dubultmaskētā salīdzinošā šizofrēnijas pētījumā tika mērīti vielmaiņas raksturlielumi, arī ķermeņa masa un insulīna līmenis tukšā dūšā, kopējais holesterīns un triglicerīdi un insulīna rezistences (IR) indekss. Pacientiem, kas lietoja ziprazidonu, netika novērotas nozīmīgas pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli jebkuram no šiem vielmaiņas raksturlielumiem.

Liela pēcreģistrācijas drošuma pētījuma rezultāti

Tika veikts randomizēts pēcreģistrācijas pētījums 18 239 šizofrēnijas slimniekiem ar 1 gadu ilgu novērošanas periodu, lai noskaidrotu, vai ziprazidona ietekme uz QTc intervālu ir saistīta ar palielinātu

mirstības risku ne pašnāvības dēļ. Šis pētījums, kas tika veikts dabiskos klīniskās prakses apstākļos, neparādīja nekādas kopējās, ar pašnāvību nesaistītas mirstības biežuma atšķirības starp ārstēšanu ar ziprazidonu un olanzapīnu (primārais galauztādījums). Pētījumā arī neatklāja nekādu sekundāro galauztādījumu – visu cēloņu izraisītas mirstības, mirstības pašnāvības dēļ, ar pēkšņu nāvi saistītas mirstības – atšķirības, taču ziprazidona grupā novēroja nenožīmīgu, skaitliski lielāku kardiovaskulārās mirstības biežumu. Ziprazidona grupā novēroja arī statistiski nozīmīgi lielāku visu cēloņu izraisītas hospitalizācijas biežumu – galvenokārt psihiatrisko hospitalizāciju skaita dēļ.

Bipolāra mānija

Ziprazidona efektivitāte mānijas gadījumā tika noskaidrota divos placebo kontrolētos, dubultmaskētos, 3 nedēļas ilgos pētījumos, kuros salīdzināja ziprazidonu ar placebo, un vienā dubultmaskētā, 12 nedēļas ilgā pētījumā, kurā ziprazidonu salīdzināja ar haloperidolu un placebo. Šie pētījumi ietvēra apmēram 850 pacientu, kas atbilda DSM-IV kritērijiem par bipolāriem traucējumiem I ar akūtu vai jauktu epizodi, ar psihotiskām pazīmēm vai bez tām. Psihotisku pazīmju sākotnēja klātbūtne pētījumos bija 49,7%, 34,7% vai 34,9%. Efektivitāte tika novērtēta, lietojot mānijas punktu skalu (*Mania Rating Scale*; MRS). Klīniskā globālā iespaidu-smaguma (*Clinical Global Impression-Severity* - CGI-S) skala bija vai nu viens no galveniem, vai galvenais sekundārais efektivitātes mainīgais lielums šajos pētījumos. Ārstēšana ar ziprazidonu (40 - 80 mg divreiz dienā, vidējā dienas deva 120 mg) radīja statistiski nozīmīgi lielāku uzlabošanos gan MRS, gan CGI-S skalā pēdējā apmeklējuma reizē (3 nedēļas), salīdzinot ar placebo. 12 nedēļas ilgā pētījumā ārstēšana ar haloperidolu (vidējā dienas deva 16 mg) radīja nozīmīgi lielāku MRS punktu samazināšanos, salīdzinot ar ziprazidonu (vidējā dienas deva 121 mg). Ziprazidonam bija līdzīga efektivitāte kā haloperidolam laika ziņā, kurā pacientu daļai tika uzturēta atbildes reakcija uz ārstēšanu no 3. līdz 12. nedēļai.

Ziprazidona efektivitāti bipolāru traucējumu ārstēšanā pediatriem pacientiem (10 – 17 gadus veciem) vērtēja vienā četru nedēļu, placebo kontrolētā pētījumā (n=237) ar ambulatoriem vai stacionāriem pacientiem, kuri atbilda bipolāra I traucējuma mānijas vai jauktas epizodes DSM-IV kritērijiem ar psihotiskām pazīmēm vai bez tām un kuriem sākotnēji Y-MRS punktu skaits bija ≥ 17 . Šajā dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā pētījumā tika salīdzināts elastīgi dozēts perorāls ziprazidons (80 – 160 mg/dienā (40 – 80 mg divreiz dienā) divās dalītās devās pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 45 kg; 40 – 80 mg/dienā (20 – 40 mg divreiz dienā) pacientiem ar ķermeņa masu < 45 kg) un placebo. Ziprazidons tika lietots vienā 20 mg devā pirmajā dienā, tad titrēts 1 – 2 nedēļu laikā, lietojot divreiz dienā, līdz mērķa devai 120 – 160 mg/dienā robežās pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 45 kg vai 60 – 80 mg/dienā pacientiem ar ķermeņa masu < 45 kg. Bija atļauta asimetriska dozēšana ar rīta devu, kas bija par 20 mg vai 40 mg mazāka nekā vakara deva. Ziprazidons labāk nekā placebo no sākumstāvokļa līdz 4. nedēļai mainīja kopējo Y-MRS punktu skaitu. Šajā klīniskajā pētījumā vidējās lietotās dienas devas bija 119 mg un 69 mg attiecīgi pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 45 kg un < 45 kg.

Ziprazidona lietošanas drošums vērtēts 208 pediatriem pacientiem (10 – 17 gadus veciem), kuri piedalījās daudzdevu klīniskos pētījumos par bipolāru māniju. Kopumā ziprazidonu perorāli vismaz 180 dienu lietoja 82 pediatriem pacienti ar bipolāriem I traucējumiem.

4 nedēļu pētījumā pediatriem pacientiem (10 – 17 gadus veciem) ar bipolāru māniju ziprazidonu un placebo lietojošiem pacientiem nebija nekādu vidējās ķermeņa masas pārmaiņu, salīdzinot ar sākumstāvokli, glikozes līmeņa tukšā dūšā, kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeņa atšķirību.

Nav veikti ilgtermiņa, dubultmaskēti klīniskie pētījumi par ziprazidona lietošanas efektivitāti un panesamību bērniem un pusaudžiem.

Nav ilgstošu klīnisku pētījumu, kas noteiktu ziprazidona efektivitāti mānijas/depresijas simptomu profilaksē vai recidīva novēršanā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās:

Pēc daudzu ziprazidona devu iekšķīgas lietošanas kopā ar ēdienu maksimālā koncentrācija serumā parasti rodas 6 – 8 stundas pēc lietošanas. 20 mg devas absolūtā biopieejamība ir 60% paēdušam cilvēkam. Farmakokinētikas pētījumi liecināja, ka ziprazidona biopieejamība palielinās par līdz pat 100%, ja tas lietots kopā ar ēdienu. Tādēļ ieteicams ziprazidonu lietot kopā ar ēdienu.

Izkliede:

Izkliedes tilpums ir apmēram 1,1 l/kg. Vairāk nekā 99% ziprazidona ir saistīts ar seruma proteīniem.

Biotransformācija un eliminācija:

Ziprazidona vidējais terminālais eliminācijas pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir 6,6 stundas. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 1 - 3 dienās. Intravenozi lietota ziprazidona vidējais klīrenss ir 5 ml/min/kg. Apmēram 20% devas izdalās urīnā, un apmēram 66% tiek izvadīti izkārnījumos.

Ziprazidonam ir lineāra kinētika terapeitisku devu robežās 40 - 80 mg divreiz dienā paēdušiem pacientiem.

Pēc perorālas ieņemšanas ziprazidons tiek plaši metabolizēts un tikai pavisam neliela daļa izdalās neizmainītā veidā ar urīnu (<1%) un izkārnījumiem (<4%). Ziprazidons izdalās galvenokārt pa trim metabolisma ceļiem, veidojot četrus galvenos cirkulējošos metabolītus, benzizotiazolpiperazīna (BITP) sulfoksīdu, BITP sulfonu, ziprazidona sulfoksīdu un S-metildihidroziprazidonu. Nepārveidots ziprazidons veido aptuveni 44% no visiem ar zālēm saistītiem savienojumiem serumā.

In vivo pētījumi liecina, ka ziprazidona galvenais metabolisma ceļš ir tā pārveidošanās par S-metildihidroziprazidonu. *In vitro* pētījumi liecina, ka šā metabolīta daudzums palielinās aldehīdoksīdāzes katalizētā redukcijā, ar turpmāku S-metilēšanu. Procesā tiek iesaistīts arī oksidatīvais metabolisms, galvenokārt ar CYP3A4 un spēcīgu CYP1A2 piedalīšanos.

In vitro pētījumos ir noteikts, ka ziprazidonam, S-metildihidroziprazidonam un ziprazidona sulfoksīdam ir īpašības, kas nosaka QTc pagarināšanās efektu. S-metildihidroziprazidons galvenokārt tiek izvadīts izkārnījumos ar žulti un nedaudz caur CYP3A4 katalizēto metabolismu. Ziprazidona sulfoksīds tiek izvadīts caur nierēm un sekundāri caur CYP3A4 metabolismu.

Īpašas grupas

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

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas vecuma vai dzimuma atšķirības ziprazidona farmakokinētikā. Ziprazidona farmakokinētika pediatriem pacientiem 10 – 17 gadu vecumā pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas bija līdzīga farmakokinētikai pieaugušajiem.

Sakarā ar to, ka nieru klīrenss ļoti maz ietekmē ziprazidona kopējo klīrensu, pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem netika atklāta progresējoša ziprazidona ietekmes palielināšanās. Lietojot iekšķīgi 20 mg ziprazidona divreiz dienā 7 dienas, ietekme pacientiem ar vieglu (kreatinīna klīrenss 30 - 60 ml/min), vidēji stipru (kreatinīna klīrenss 10 - 29 ml/min) un smagu nieru bojājumu (nepieciešama dialīze) bija 146%, 87% un 75% no ietekmes veselīgiem cilvēkiem (kreatinīna klīrenss >70 ml/min). Nav zināms, vai šiem pacientiem metabolītu koncentrācija serumā palielinās.

Pacientiem ar cirozes radītiem viegļiem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh*), pēc iekšķīgas lietošanas koncentrācija serumā bija par 30% augstāka un terminālais eliminācijas pusperiods bija par apmēram 2 stundām garāks nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Aknu bojājuma ietekme uz metabolītu koncentrāciju serumā nav zināma.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskie drošības dati neatklāj īpašu risku cilvēkiem, balstoties uz vispārpieņemtiem farmakoloģiskā drošuma, genotoksicitātes un kancerogēnā potenciāla pētījumiem. Reproductīvās funkcijas pētījumos žurkām un trušiem teratogēnas īpašības ziprazidonam netika atklātas. Nelabvēlīga ietekme uz auglību un samazināts dzīvnieku mazuļu svars tika novērots, lietojot devas, kas izraisa toksiskumu mātei, piemēram, samazina svara pieaugumu. Palielināta perinatālā mirstība un jaundzimušo mazuļu aizkavēta funkcionāla attīstība radās, ja zāļu koncentrācija mātītes plazmā bija pielīdzināma maksimālai koncentrācijai cilvēkam, lietojot terapeitiskas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas kodols:

Laktozes monohidrāts
Preželatinizēta ciete (kukurūzas)
Povidons K-25
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks:

Titāna dioksīds (E171)
Želatīns
Indigokarmīns (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisteriepakoju (PVH/PVDH-Al): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 un 100 cietās kapsulas kastītē (10 vai 14 kapsulas blisterī).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

40 mg: 08-0326
60 mg: 08-0327
80 mg: 08-0328

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

27.11.2008./26.11.2013.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2011. gada decembrī.