

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ypsila 20 mg cietās kapsulas
Ypsila 40 mg cietās kapsulas
Ypsila 60 mg cietās kapsulas
Ypsila 80 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ypsila 20 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 20 mg ziprazidona (*ziprasidonum*) ziprazidona hidrogēnsulfāta veidā.

Ypsila 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:

	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Laktoze	57,43	114,86	172,30	229,73

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

20 mg cietās kapsulas:

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

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 (bipolāru traucējumu epizožu profilakse nav pierādīta – skatīt apakšpunktu 5.1).

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

4.2 Devas un lietošanas veids

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.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ypsila nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo trūkst datu par drošumu un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

- 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, pimoīdu, sparfloksacīnu, gatifloksacīnu, moksifloksacīnu, dolasetrona mezilātu, meflohīnu, sertindolu vai cisaprīdu (skatīt apakšpunktu 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 apakšpunktu 4.8). 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 multipli, sarežģītiem riska faktoriem.

Bērni un pusaudži

Ziprazidona drošums un efektivitāte 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.

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 Kontrindikācijas).

CNS ietekmējošas zāles/ alkohols

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

Ziprazidona ietekme uz citām zālēm

In vivo pētījumā ar dekstrometorfānu 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 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.

Serotonīnerģiskie līdzekļi

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

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.

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 iekšķīgi ziprazidonu ir saņēmuši vairāk nekā 6500 pacienti. Biežākās blakusparādības šizofrēnijas klīniskos pētījumos bija sedācija un akatīzija. Bipolārās mānijas klīniskos pētījumos biežākās blakusparādības bija sedācija, akatīzija, ekstrapiramidāli traucējumi un

reibonis.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamās blakusparādības, kas var rasties ārstēšanas laikā ar ziprazidonu, iedalītas šādās grupās pēc to sastopamības biežuma:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$),
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),
- retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$),
- reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$),
- Ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- reti: limfopēnija

Sirds funkcijas traucējumi

- retāk: sirdsklauves, tahikardija

Ausu un labirinta bojājumi

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

Acu slimības

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

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

Infekcijas un parazītozes

- reti: rinīts

Izmeklējumi

- retāk: palielināts aknu enzīmu līmenis
- reti: elektrokardiogrammā pagarināts koriģētais QT intervāls, aknu funkcionālo testu pārmaiņas, palielināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, eozinofilo liekocītu skaita palielināšanās

Metabolisma un barošanās traucējumi

- retāk: palielināta ēstgriba
- reti: hipokalciēmija

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

- bieži: distonija, akatīzija, ekstrapiramidāli traucējumi, parkinsonisms (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, hipertoniya, nemierīgo kāju sindroms

Psihiskie traucējumi

- bieži: nemiers
- retāk: uzbudinājums, trauksme, kamols kaklā, nakts murgi
- reti: panikas lēkme, depresijas simptomi, bradifrēnija, notrulinātas emocijas, anorgasmija

Nieru un urīnceļu traucējumi

- reti: urīna nesaturēšana, dizūrija

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

- reti: erektilā disfunkcija, pastiprināta erekcija, galaktoreja, ginekomastija

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

- retāk: aizdusa, rīkles iekaisums
- reti: žagas

Ādas un zemādas audu bojājumi

- retāk: nātrene, izsitumi, makulopapulāri izsitumi, pinnes
- reti: psoriāze, alerģisks dermatīts, alopecija, sejas pietūkums, eritēma, papulāri izsitumi, ādas kairinājums

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- retāk: hipertensīva krīze, hipertensija, ortostatiska hipotensija, hipotensija
- reti: sistoliska hipertensija, diastoliska hipertensija, labils asinsspiediens
- nezināmi: saistībā ar antipsihotiskiem līdzekļiem ziņots par venozas trombembolijas gadījumiem, to vidū plaušu emboliju un dziļo vēnu trombozi.

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. 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.

Turpmāk sarakstā iekļautas blakusparādības, balstoties uz pēcreģistrācijas ziņojumiem par ziprazidona lietošanas pieredzi:

Sirds funkcijas traucējumi:

- *torsade de pointes* (skatīt apakšpunktu 4.4).

Imūnās sistēmas traucējumi:

- anafilaktiska reakcija.

Nervu sistēmas traucējumi:

- ļaundabīgs neiroleptisks sindroms, serotonīna sindroms (skatīt apakšpunktu 4.5)

Ādas un zemādas audu bojājumi:

- paaugstināta jutība, angioneirotiska tūska.

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

- sinkope.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības:

- priapisms.

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, ATĶ kods: N05AE04. Ziprazidonam ir augsta afinitāte pret dopamīna 2. tipa (D2) receptoriem un krietni augstāka afinitāte pret serotonīna 2A tipa (5HT2A) 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 D2 receptoru blokāde lielāka par 50%. Ziprazidons mijiedarbojas arī ar serotonīna 5HT2C, 5HT1D un 5HT1A receptoriem, demonstrējot pret tiem līdzvērtīgu vai lielāku afinitāti nekā pret D2 receptoriem. Ziprazidonam piemīt vidēji stipra afinitāte pret neironu serotonīna un noradrenālīna transporta formām. Ziprazidonam piemīt vidēji stipra afinitāte pret histamīna H(1) un alfa(1) receptoriem. Ziprazidonam ir niecīga afinitāte pret muskarīna M(1) receptoriem. Konstatēts, ka ziprazidons ir gan serotonīna 2A tipa (5HT2A) receptoru, gan dopamīna 2. tipa (D2) receptoru antagonists. Tiek uzskatīts, ka tā terapeitisko darbību daļēji nodrošina antagonistisko ietekmju kombinācija. Ziprazidons ir arī spēcīgs 5HT2C un 5HT1D receptoru antagonists, tas ir spēcīgs 5HT1A 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 sākotnēju 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.

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 sākotnējā 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.

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 aldehīdoksidāzes 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. 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 veseliem cilvēkiem (kreatinīna klīrenss >70 ml/min). Nav zināms, vai šiem pacientiem metabolītu koncentrācija serumā palielinās.

Pacientiem ar cirozes radītiem viegliem 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 truši 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

Blisteriepakojums (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)

20 mg: 08-0325

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

2010. gada augustā.