

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYDONE 40 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Ziprasidon hidroklorür monohidrat 45.28 mg/tablet  
(40 mg Ziprasidona eşdeğer )

#### Yardımcı maddeler :

Laktoz monohidrat 100.60 mg/tablet

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Mavi renkli film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

SYDONE, şizofreni ve ilişkili psikozların tedavisinde endikedir. Hekim ziprasidonun QT aralığını uzatma potansiyelini göz önünde bulundurmalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Ziprasidon psikotik özellikleri olan ya da olmayan bipolar bozukluklarda görülen akut manik veya mikst epizodların tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

SYDONE, şizofrenide akut tedavide günde 80-160 mg, idame tedavide günde 40 mg, bipolar mani tedavisinde günde 80-160 mg kullanılmaktadır.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır:

##### Yetişkinler

Şizofreni

Akut tedavide yetişkinler için tavsiye edilen doz yemeklerle birlikte günde iki defa 40 mg'dır. Günlük doz, bireysel klinik duruma göre maksimum günde iki defa 80 mg'a kadar artırılabilir. Gerekliyse tavsiye edilen maksimum günlük doza en erken tedavinin 3.gününde ulaşılabilir.

İdame tedavisinde hastalara en düşük etkin doz verilmelidir, çoğu vakada günde 2 defa 20 mg yeterli olabilir.

#### **Bipolar Mani**

Bipolar mani tedavisinde tavsiye edilen başlangıç dozu yemeklerle birlikte günde iki defa 40 mg'dır. İkinci günde günde iki kez olmak kaydı ile doz 60 veya 80 mg'a çıkarılmalı, takip eden günlerde etkinlik ve toleransa bağlı olarak günde iki defa 40-80 mg arasında kullanılır. Bipolar mani için kullanımda başlangıç tedavisiyle alınan yanıtın idamesine veya yeni manik nöbetlerin önlenmesine yönelik ziprasidonun uzun dönemli (3 haftadan uzun dönem gibi) kullanımını destekleyen sistematik veri bulunmamaktadır.

#### **Uygulama şekli :**

Tabletler yemeklerle birlikte bir bardak su ile yutulmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :**

**Karaciğer yetmezliği :** Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar düşünülmelidir (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Farmakokinetik Özellikler). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır ve bu grupta ziprasidon dikkatle kullanılmalıdır.

**Böbrek yetmezliği :** Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez.

**Pediyatrik popülasyon :** Ziprasidonun etkinlik ve emniyeti çocuklarda ve adolesanlarda değerlendirilmemiştir.

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

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

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

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Ziprasidon tedavisinin önerilmediği hastaları tanımlayabilmek için, aile öyküsünün alındığı fizik muayene dahil olmak üzere hastanın tıbbi değerlendirmesi yapılmalıdır.

#### **Demans İle İlişkili Psikoza Olan Yaşlı Hastalarda Artmış Mortalite**

**Antipsikotiklerle tedavi edilen demans ile ilişkili psikoza olan yaşlı hastalarda ölüm riski artmaktadır. Ölüm nedenleri arasında farklılık olmasına rağmen, ölüm nedenlerinin büyük kısmı kardiyovasküler (örn. kalp yetmezliği, ani ölüm) veya enfeksiyöz (örn. pnömoni) gibi görünmektedir. Gözlemsel çalışmalar, atipik antipsikotiklere benzer şekilde geleneksel antipsikotik ilaçların da mortaliteyi artırabildiğini öne sürmektedir. Ziprasidon demans ile ilişkili psikoza olan hastaların tedavisinde onaylanmamıştır.**

### QT Aralığı ve Ani Ölüm Riski

Ziprasidon QT aralığında doza bağlı hafif-orta dereceli bir uzamaya neden olur (Bkz. İstenmeyen etkiler). Dolayısıyla ziprasidon QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla beraber verilmemelidir (Bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Belirgin kardiyak aritmisi olan hastalarda ve konjenital QT aralığı uzaması görülen durumlarda dikkat edilmesi önerilir. Hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları malign aritmi riskini artırır ve ziprasidon tedavisine başlanmadan önce düzeltilmelidir. Stabil kardiyak rahatsızlığı olan hastalar tedavi edilecekse, tedaviye başlamadan önce bir EKG incelemesi düşünülmelidir.

Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda; plasebo kullanan hastaların % 0.23'ünün, oral ziprasidon kullanan hastaların ise sadece % 0,06'sının EKG ölçümlerinde, klinik olarak anlamlı sınırı geçen QTc aralığında uzama saptanmıştır.

Palpitasyon, baş dönmesi, senkop ve nöbet gibi kardiyak semptomlar gelişirse, malign kardiyak aritmi olasılığı düşünülmelidir ve EKG'yi de içeren bir kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. QTc aralığı 500 milisaniye'den büyük ise tedavinin durdurulması önerilir (Bkz. Kontrendikasyonlar).

### Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

Klinik araştırmalarda ziprasidon alan hastalarda hiçbir NMS vakası bildirilmemiştir. Nadir fakat potansiyel olarak fatal bir durum olan NMS diğer antipsikotik ilaçlar ile birlikte bildirilmiş olduğu için ziprasidon kullanımı ile birlikte de bu advers olay için potansiyel risk göz ardı edilemez. NMS'nin tedavisi tüm antipsikotik ilaçların derhal kesilmesini içermelidir.

### Tardif Diskinezi

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi ziprasidon için de uzun süreli kullanımlarda tardif diskinezi ve diğer tardif ekstrapiramidal sendromlara yol açma potansiyeli vardır. Tardif diskinezi belirti ve semptomları görülür ise doz azaltılması veya ilacın bırakılması düşünülmelidir.

### Hiperglisemi ve Diabetes Mellitus

Atipik antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi, bazı vakalarda sıra dışı ve ketoasidoz veya hiperozmolar koma veya ölüm ile ilişkili olarak, bildirilmiştir. Ziprasidon alan hastalarda hiperglisemi veya diabet ile ilişkili çok az rapor mevcuttur.

Atipik antipsikotikler ile tedaviye başlamış olan diabetli hastalarda glukoz kontrolü düzenli olarak yapılmalıdır. Atipik antipsikotikler ile tedaviye başlayan ve diabet için risk faktörleri (örn. obezite, diyabet aile öyküsü) olan hastalarda tedavinin başında ve tedavi sırasında periyodik olarak açlık kan şekeri ölçülmelidir.

### Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda antipsikotik ilaçlar ile ilişkili geçici olarak lökopeni/nötropeni ve agranülositoz (bazen fatal) bildirilmiştir.

Lökopeni/nötropeni için muhtemel risk faktörleri önceden var olan düşük lökosit sayısı ve ilaca bağlı lökopeni/nötropeni hikayesidir. Bu durumu olan hastalarda tedavinin ilk aylarında sıkça tam kan sayımı yapılmalı ve lökosit sayısında herhangi bir azalma durumunda ziprasidon tedavisi kesilmelidir.

### Döküntü

Pazarlama öncesi çalışmalarda ziprasidon alan hastaların %5'inde döküntü ve/veya ürtiker gelişmiş olup bu hastaların 1/6'si tedaviyi kesmişlerdir. Döküntü oluşumu ziprasidon dozu ile ilişkili olmasına rağmen, daha yüksek dozlara daha uzun süreli maruziyet ile de bu bulgu açıklanabilir.

### Ortostatik hipotansiyon

Ziprasidon, sersemlik, taşikardi ve bazı hastalarda senkop ile ilişkili ortostatik hipotansiyona yol açabilir. Bu durum başlangıç doz titrasyon döneminde gözükmekte ve muhtemelen -1 adrenerjik antagonist özelliklerini yansıtmaktadır. Senkop ziprasidon alan hastaların %0.6'sında bildirilmiştir.

Ziprasidon, kardiyovasküler hastalığı (miyokard infarktüsü, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği veya ileti bozuklukları hikayesi), serebrovasküler hastalığı olan veya hipotansiyona eğilimi artıran durumlarda (dehidratasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaçlar ile tedavi) dikkatli kullanılmalıdır.

### Nöbet

Nöbet hikayesi olan hastaların tedavisinde dikkatli olunması önerilir.

### Disfaji

Antipsikotik ilaç kullanımı ile özofajeal dismotilite ve aspirasyon arasında ilişki mevcuttur. Özellikle ileri Alzheimer hastalığı olan yaşlı hastalarda aspirasyon pnömonisi morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Ziprasidon ve diğer antipsikotik ilaçlar aspirasyon pnömonisi riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### Hiperprolaktinemi

Dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke eden diğer ilaçlar gibi, ziprasidon insanlarda prolaktin düzeylerini artırır.

Galaktore, amenore, jinekomasti ve impotans gibi durumlar prolaktin düzeyini artıran ilaçlarla bildirilmesine rağmen, hastaların büyük kısmında artmış serum prolaktin düzeyinin klinik önemi bilinmemektedir.

### Kognitif ve Motor Bozukluk Potansiyeli

Ziprasidon ile tedavi edilen hastalarda somnolans sıkça bildirilen bir advers reaksiyondur.

### Priapizm

Pazarlama öncesi verilerde bir priapizm vakası bildirilmiştir.

### İntihar

Psikotik hastalık veya bipolar bozuklukta intihar girişimi olasılığı kişide mevcut olan bir durum olup yüksek riskli hastalarda yakın gözlem ilaç tedavisi ile birlikte yapılmalıdır. Doz aşımı riskini azaltmak amacıyla ziprasidon düşük miktarlarda verilmelidir.

### Konkomitan Hastalıkları Olan Hastalarda Kullanım

Eşlik eden hastalıkları olan hastalarda ziprasidon ile klinik deneyim sınırlıdır.

Daha önce miyokard infarktüsü veya anstabil kalp hastalığı olan hastalarda ziprasidon araştırılmamıştır. Ziprasidon ile QT uzaması ve ortostatik hipotansiyon riski olduğundan kardiyak hastalarda dikkatli olunmalıdır.

#### Karaciğer Yetmezliği

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır ve bu grupta ziprasidon dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Pozoloji ve uygulama şekli,, Farmakokinetik Özellikler).

#### Çocuklar ve Adolesanlar

Ziprasidonun etkinlik ve emniyeti çocuklarda ve adolesanlarda değerlendirilmemiştir.

#### Laktoz İntoleransı

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

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İlaç-ilaç etkileşimleri farmakodinamik veya farmakokinetik olabilir. Ziprasidon'un farmakodinamik ve farmakokinetik profili göz önüne alınarak aşağıdaki muhtemel etkileşimler beklenebilir:

#### Metabolik yol

Ziprasidonun yaklaşık 2/3'si aldehid oksidaz ile indirgenerek metabolize olur. Aldehid oksidazın klinik olarak önemli inhibitörü veya uyarıcı yoktur. Ziprasidonun 1/3'den azının metabolik klerensi sitokrom P450 ile olmaktadır.

#### Farmakodinamik etkileşimler

Ziprasidon QT aralığını uzatan ilaçlar (sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler, klorpromazin, takrolimus, arsenik trioksit, halofantrin, levometadil asetat, mezoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, dolasetron mesilat, meflokin, sertindol veya sisaprid) ile birlikte kullanılmamalıdır.

Ziprasidonun santral sinir sistemi etkileri düşünüldüğünde, santral etkili ilaçlarla kombine kullanımda dikkat edilmelidir.

Hipotansiyon oluşturma potansiyeli olduğundan, ziprasidon belirli antihipertansif ilaçların etkilerini artırabilir.

Ziprasidon levodopa ve dopamin agonistlerinin etkilerini antagonize edebilir.

#### Farmakokinetik etkileşimler

#### Diğer İlaçların Ziprasidon Üzerine Etkisi

##### Karbamazepin

Karbamazepin CYP3A4 indükleyicisidir. 21 gün boyunca günde 2 kez 200 mg verilmesi ziprasidon EAA değerlerinde yaklaşık %35 azalmaya neden olmuştur. Karbamazepinin daha yüksek dozları ile bu etki artabilir.

#### Ketokonazol

Ketokonazol CYP3A4'ün güçlü inhibitörüdür. 5 gün boyunca günde bir kez 400 mg verilmesi ziprasidon Cmaks ve EAA değerlerini yaklaşık %35-40 artırmıştır. Diğer CYP3A4 inhibitörlerinin de benzer etkilerinin olması beklenir.

#### Simetidin ve antiasidler

Simetidin ve antiasidlerin, ziprasidon farmakokinetiği üzerine etkisi olmamıştır.

#### Ziprasidonun Diğer İlaçlar Üzerine Etkisi

In vitro çalışmalar ziprasidonun CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 üzerinde hafif inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir bu nedenle ziprasidonun bu enzimlerle metabolize olan ilaçların metabolizmasını etkilemesi olası değildir.

#### Lityum

Ziprasidonun beraber uygulanmasının lityum farmakokinetiği üzerine bir etkisi olmamıştır.

#### Oral Kontraseptifler

Ziprasidon uygulaması östrojen (CYP3A4 substratı olan etinil östradiol) veya progesteron bileşenlerinin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

#### Dekstrometorfan

Dekstrometorfan ile yapılan in-vitro çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda ziprasidonun dekstrometorfanın metabolizmasını değiştirmedeği görülmüştür.

#### Valproat

Ziprasidon ve valproat benzer metabolik yolları kullanmadığından farmakokinetik etkileşimi olası değildir.

### 4.6.Gebelik ve laktasyon

#### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Ziprasidonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

SYDONE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Gebelik dönemi**

İnsanlarda deneyim sınırlı olduğundan, anne için beklenen yarar fetüse muhtemel riskten fazla olmadığı sürece, gebelik döneminde ziprasidon uygulaması tavsiye edilmez.

#### **Laktasyon dönemi**

Ziprasidonun süt ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ziprasidon kullanıyorlarsa hastalara emzirmemeleri önerilmelidir. Eğer tedavi gerekliyse emzirme kesilmelidir.

## **Üreme yeteneği / Fertilité**

Ziprasidon, iki üreme ve erken embriyonik gelişme çalışmalarında 10-160 mg/kg/gün dozlarında (maksimum insan dozunun 0.5-8 katı) sıçanlarda döllenmeye kadar geçen süreyi uzatmıştır. 160 mg/kg/gün dozlarında üreme sıklığı azalmıştır (maksimum insan dozunun 8 katı). 40 mg/kg/gün (maksimum insan dozunun 2 katı) dozunda bir etki görülmemiştir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Ziprasidon klinik araştırmalar sırasında yaklaşık 5700 hastaya uygulanmıştır. En sık gözlenen yan etki somnolans olmuştur. Aşağıda kısa dönemli (4-6 hafta) sabit dozlu çalışmalar sırasında plaseboya oranla daha yüksek insidanda gözlenen, ziprasidon ile ilişkisi olası, muhtemel ya da bilinmeyen yan etkiler yer almaktadır.

### **Genel bozukluklar**

Yaygın : Asteni, baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Ağrı

Seyrek : Allerjik reaksiyon, ateş.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek : Eozinofili.

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan : Susama

Seyrek : Laktik dehidrogenaz artışı.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : Somnolans

Yaygın : Ajitasyon, akatizi, baş dönmesi, distoni, ekstrapiramidal sendrom, hipertoni, diskinezi, hipokinezi, tremor, paralizisi, seyirme, anksiyete

Yaygın olmayan : Dişli çark rijiditesi, parestezi, konuşma bozukluğu, tardif diskinezi,

Seyrek : Anormal rüya görme, anormal yürüme şekli, akinezi, ataksi, halüsinasyon, nöropati, vertigo, migren.

### **Göz hastalıkları**

Yaygın : Anormal görüş

Seyrek : Ambliyopi, konjunktivit, gözlerde kuruma.

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın : Postural hipotansiyon, taşikardi, hipertansiyon.

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın : Solunum yolu enfeksiyonu, dispne

Yaygın olmayan: Rinit.

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : Kabızlık, ağız kuruluğu, dispepsi, salivasyonda artış, bulantı, kusma, diyare, anoreksi.

Yaygın olmayan : Gaz

Seyrek : Dil ödemi.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın : Fungal dermatit

Yaygın olmayan : Makülopapüler döküntü, döküntü, ürtiker

Seyrek : Psöriasis, deri hastalığı.

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan : Eklem rahatsızlıkları, bacak krampları

Seyrek : Miyalji, miyasteni.

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek : Dizüri, jinekomasti, impotans, üriner inkontinans.

Advers olay olarak bildirilen semptomların bazıları altta yatan hastalıkla ilgili semptomlar olabilir.

Kısa ve uzun dönem ziprasidon klinik araştırmalarında, nöbet ve hipotansiyon insidansı sık değildir ve ziprasidon ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında meydana gelmiştir.

Ziprasidon QT aralığında doza bağımlı hafif-orta dereceli bir uzama meydana getirir. Ziprasidon ile tedavi edilen hastaların %12.3'ünün (976/7941), plasebo alan hastaların ise % 7.5'unun (73/975) EKG'lerinde 30–60 milisaniyelik bir artış gözlenmiştir. 60 milisaniyeden daha fazla bir uzama ziprasidon ve plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %1.6 (128/7941) ve %1.2'sinde (12/975) gözlenmiştir. QTc aralığının 500 milisaniyeden daha fazla olmasının insidansı ziprasidon ile tedavi edilen toplam 3266 hastada 3 (%0.1), plasebo ile tedavi edilen toplam 538 hastada 1 (%0.2)'dir.

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

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Ziprasidon ile doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Pazarlama öncesi yapılan çalışmalarda doz aşımının görüldüğü hastalardan hiçbirinde sekel kalmamıştır. Bildirilen en yüksek miktar olan 3240 mg'da gözlenmiş semptomlar sadece hafif sedasyon, konuşma bozukluğu ve geçici hipertansiyon (200/95 mmHg) olmuştur. Anlamli bir QTc uzaması meydana gelmemiştir.



Doz aşımını takiben obtundasyon, nöbet veya baş ve boyunda meydana gelen distonik reaksiyon olasılığı kusmanın tetiklediği aspirasyon riski yaratabilir. Kardiyovasküler monitorizasyon derhal başlamalıdır ve olası aritmiyi teşhis etmek için sürekli elektrokardiyografik monitorizasyonu da içermelidir. Ziprasidon için spesifik bir antidot bulunmamaktadır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotik ilaç

ATC Kodu: N05AE

Ziprasidonun; dopamin tip 2 ( $D_2$ ) reseptörlerine karşı yüksek ve serotonin tip 2A ( $5HT_{2A}$ ) reseptörlerine karşı ise belirgin olarak daha yüksek bir afinitesi vardır. Tek bir doz 40 mg uygulamasını takiben 12 saat sonra reseptör blokajı, pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak ölçüldüğünde serotonin tip 2A reseptörleri için %80'den fazla ve  $D_2$  reseptörleri için ise %50'den fazla olmuştur. Ziprasidon ayrıca serotonin  $5HT_{2C}$ ,  $5HT_{1D}$  ve  $5HT_{1A}$  reseptörleri ile de etkileşir ki bu bölgelerdeki afinitesi  $D_2$  reseptörlerine olan afinitesine eşit veya daha fazladır. Ziprasidonun nöronal serotonin ve noradrenalin taşıyıcıları için orta dereceli bir afinitesi vardır. Ziprasidon histamin  $H_1$  ve alfa<sub>1</sub> ( $\alpha_1$ ) reseptörlerine orta dereceli bir afinite gösterir. Ziprasidonun muskarinik  $M_1$  reseptörleri için afinitesi ihmal edilebilir derecededir.

Ziprasidonun hem serotonin tip 2A ( $5HT_{2A}$ ) hem de dopamin tip 2 ( $D_2$ ) reseptörlerinde antagonist olduğu gösterilmiştir. Antipsikotik etkinin kısmen bu antagonist aktivitelerin kombinasyonu yolu ile olduğu ileri sürülmektedir. Ziprasidonun bipolar bozuklukta etki mekanizması bipolar bozuklukta etkili diğer ilaçlar gibi bilinmemektedir. Ziprasidon ayrıca  $5HT_{2C}$  ve  $5HT_{1D}$  reseptörlerinde güçlü bir antagonist,  $5HT_{1A}$  reseptörlerinde güçlü bir agonisttir ve noradrenalin ile serotoninin nöronal geri alınımını inhibe eder.

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

Kısa dönemli çalışmalarda (4-6 hafta) yan etki olarak bildirilen vücut ağırlığında artış insidansı düşüktür ve ziprasidon ile tedavi edilen hastalarla plasebo ile tedavi edilen hastalarda aynıdır (her ikisinde de %0.4). Bir senelik plasebo kontrollü bir çalışmada plasebo kullanan hasta grubunda ortalama 3 kg kilo kaybı gözlenirken, ziprasidon ile tedavi edilen hastalarda ortalama 1-3 kg'lık kilo kaybı gözlenmiştir.

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

Ziprasidonun akut manideki etkinliği plasebo kontrollü, çift kör, 3 haftalık 2 çalışmada değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da MRS (Mani Derecesi Skalası) total skoru ve CGI-S (Klinik Global İzlenim-Şiddet) skorunun düşürülmesinde ziprasidon plaseboya göre anlamlı şekilde daha etkili olmuştur.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

Ziprasidonun oral alınan çoklu dozlarının, yiyeceklerle birlikte uygulanmasını takiben doruk plazma konsantrasyonları tipik olarak doz alımından 6-8 saat sonra meydana gelir. Ziprasidon terapötik doz aralığı olan günde 2 defa 40 mg – 80 mg tok karnına uygulamada lineer farmakokinetik sergiler. Tok karnına uygulanan 20 mg dozun mutlak biyoyararlanımı %60'dır. Yemeklerle birlikte alındığında ziprasidonun emilimi iki katına kadar artar. Kararlı durum konsantrasyonuna 1-3 günde erişilir.

### Dağılım:

Ziprasidon'un dağılım hacmi yaklaşık 1.5 L/kg'dır. Ziprasidon %99'dan fazla oranda proteinlere bağlanır.

### Biyotransformasyon :

Ziprasidon oral uygulamayı takiben büyük oranda metabolize edilir, sadece az bir bölümü idrarla (<%1) ve feçes (<%4) ile değişmeden atılır. Ziprasidon primer olarak, ileri sürülen 3 yol ile metabolize olur ve sirküle eden dört major metabolit oluşturur: benzisotiyazol piperazin (BITP) sülfoksit, BITP sulfon, ziprasidon sülfoksit ve S-metil-dihidroziprasidon.

Değişmemiş ziprasidon serumdaki total ilaç ile ilgili maddelerin yaklaşık % 44'ünü temsil eder.

İn vivo bir çalışma S-metil-dihidroziprasidona dönüşmenin ziprasidon metabolizmasının major yolu olduğunu göstermektedir. İn vitro çalışmalar göstermektedir ki bu metabolit aldehit oksidaz ile katalizlenen bir redüksiyon ve bunu takiben S-metilasyon ile meydana gelir. Başlıca CYP3A4 ve ayrıca CYP1A2'den de gelen potansiyel katkı ile birlikte oksidatif metabolizma da olaya dahildir.

Ziprasidon, S-metil-dihidroziprasidon ve ziprasidon sülfoksit, in vitro olarak test edildiğinde QTc uzaması oluşturabilecek özellikleri paylaşırlar.

### Eliminasyon:

Dozun yaklaşık %20'si idrar ile ve yaklaşık % 66'sı feçes ile atılır. S-metil-dihidroziprasidon tahminen safra atılımı ile başlıca feçes yoluyla ve bir miktar da CYP3A4 ile katalizlenen metabolizma ile elimine olur. Ziprasidon sülfoksit renal atılım ile ve CYP3A4 ile katalizlenen sekonder metabolizma ile elimine edilir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

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

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

### **Farmakokinetik ilişkiler**

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

Ziprasidonun farmakokinetiğinde yaş veya cinsiyete bağlı klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Farmakokinetik çalışmalar ziprasidon biyoyararlanımının yiyecek varlığında % 100'e kadar arttığını göstermiştir. Dolayısıyla ziprasidonun yemeklerle birlikte alınması tavsiye edilir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

#### **Karsinojenite:**

Fareler ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, sıçan ve erkek farelerde ziprasidon tümör sıklığını artırmamış, dişi farelerde dozla ilişkili olmayan hipofiz adenom ve karsinom ve meme karsinom görülme riski artmıştır.

#### **Mutajenite:**

Ziprasidon, bakteriyel mutasyon testleri ve *in-vitro* memeli gen mutasyon, *in-vitro* ve *in-vivo* kromozomal aberasyon testlerinde çalışılmıştır. *S. typhimurium*'un bir suşunda metabolik aktivasyon yokluğunda, üreyebilen mutajenik bir cevap elde edilmiştir. *In-vitro* memeli gen mutasyon ve *in-vitro* kromozomal aberasyon testlerinde pozitif sonuçlar elde edilmiştir.

#### **Üreme toksisitesi:**

Ziprasidon, iki üreme ve erken embriyonik gelişme çalışmalarında 10-160 mg/kg/gün dozlarında (maksimum insan dozunun 0.5-8 katı) sıçanlarda döllenmeye kadar geçen süreyi uzatmıştır. 160 mg/kg/gün dozlarında üreme sıklığı azalmıştır (maksimum insan dozunun 8 katı). 40 mg/kg/gün (maksimum insan dozunun 2 katı) dozunda bir etki görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

Prejelatinize nişasta

Povidon (K-30)

Krospovidon (CL)

Hidroksipropilselüloz (LHPC-21)

Magnezyum stearat

Deiyonize su

Opadry II Blue 85F30548\*

\*Bileşimi : Polivinil alkol, titanyum dioksit, polietilen glikol, talk, indigo karmin, kinolin sarısı.

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

## **6.3. Raf mr**

24 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi**

28 ve 56 film tablet içeren Al/Al blister

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.ř.  
Reřitpařa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467  
Maslak / Sarıyer / İSTANBUL  
0212 366 84 00  
0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

232/31

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 31.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**

---