

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZELDOX IM (20 mg/mL) enjeksiyonluk solüsyon için kuru toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ziprasidon mesilat trihidrat 40.93 mg
(parenteral kullanım için)

Yardımcı maddeler:

Sulfobütil eter β -siklodekstrin sodyum 441.49 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakon içinde enjeksiyonluk solüsyon için kuru toz.
Beyazla kırık beyaz renk arasında liyofildir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Şizofreni hastalarındaki akut ajitasyonun hızlı bir şekilde kontrol altına alınmasında, oral tedavinin uygun olmadığı durumlarda maksimum 3 ardışık gün boyunca endikedir.

Hastanın klinik durumuna bağlı olarak ZELDOX IM tedavisi kesilmeli ve oral tedaviye başlanmalıdır. IM ve oral ziprasidonun birlikte kullanımı ile ilgili deneyim olmadığından, eş zamanlı kullanımları önerilmemektedir. Hekim, ziprasidonun QT aralığını uzatma potansiyelini göz önünde bulundurmalıdır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

ZELDOX IM ile tedavi, yalnızca oral formülasyon ile tedavinin uygun olmadığı düşünülen hastalarda uygulanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde tavsiye edilen doz, günde maksimum 40 mg olmak üzere gereğine göre uygulanan 10 mg-20 mg'dır. 10 mg'lık dozlar her 2 saatte bir uygulanabilir. Bazı hastalarda 20 mg'lık başlangıç dozu gerekebilir, bu doz 4 saat sonra 10 mg ile takip edilebilir. Dolayısıyla günlük maksimum doz 40 mg olacak şekilde, 10 mg'lık dozlar her 2 saatte bir uygulanabilir. Ziprasidonun birbirini izleyen 3 günden uzun süreli intramüsküler uygulaması çalışılmamıştır.

Uzun dönemli tedavi endike ise oral günde iki kez 80 mg'a kadar ZELDOX kapsül, mümkün olduğunca çabuk intramüsküler uygulamanın yerini almalıdır.

Uygulama şekli:

İntramüsküler uygulama içindir. İntravenöz olarak kullanılmaz.

Flakon içeriği, sunulmuş olan 1.2 ml'lik enjeksiyonluk su ile sulandırılır ve ml de 20 mg ziprasidon içerecek şekilde tamamen çözülünceye kadar karıştırılır. Sadece berrak, görünebilir partikül içermeyen solüsyonlar kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ziprasidon intramüsküler enjeksiyon yardımcı maddelerinden siklodekstrin özellikle böbrek yolu ile vücuttan atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, daha düşük dozlar düşünülmelidir. (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır ve ziprasidon bu grupta dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) intramüsküler tedavi ile klinik deneyim sınırlıdır. Bu hastalarda intramüsküler enjeksiyon ve tedavi tavsiye edilmemektedir.

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 enfarktüsü, dekompanse kalp yetmezliği, sınıf IA ve sınıf III antiaritmik ilaçlarla tedavi edilen aritmilerde kontrendikedir.

QT aralığını uzatan sınıf IA ve III antiaritmikler, arsenik trioksit, halofantrin, levomethadil asetat, mesoridazin, tioridazin, pimozit, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, dolasetron mesilat, meflokin, sertindol ya da sisaprid ile eş zamanlı tedavilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

QT aralığı uzaması ve Ani Ölüm Riski

Ziprasidon QT aralığında doza bağlı hafif-orta dereceli bir uzamaya neden olur (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Dolayısıyla ziprasidon QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır: sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler, arsenik trioksit, halofantrin, levometadil asetat, mezoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, dolasetron mesilat, meflokin, sertindol, dofetilid, sotalol, kinidin, klorpromazin, droperidol, pentamidin, probukol, takrolimus veya sisaprid (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Belirgin bradikardisi 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 başlamadan önce düzeltilmelidir. Stabil kardiyak rahatsızlığı olan hastalar tedavi edilecekse, tedaviye başlamadan önce bir EKG incelemesi düşünülmelidir.

Pazarlama öncesi klinik çalışmalarda, 500 milisaniye'nin üzerinde QTc görülme sıklığı ziprasidon ile tedavi edilen 3.266 hastada 3 (%0.1) ve plasebo ile tedavi edilen 538 hastada 1 (%0.2) bulunmuştur. İntramüsküler ziprasidon alan 541 hastadan 1'inde (%0.18) QTc uzaması (≥ 500 milisaniye) gözlenmiştir.

Sınıf IA ve III antiaritmikler dahil QT aralığını 500 milisaniye'den daha fazla uzatan bazı ilaçların kullanılması ile seyrek de olsa torsade de pointes ve yaşamı tehdit eden aritmi oluşumu arasında bir ilişki bulunmuştur. (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Pazarlama sonrası toplanan verilerde, ziprasidon kullanan birden fazla risk faktörü olan hastalarda seyrek olarak torsade de pointes bildirilmiştir. Bunun ziprasidon ile nedensellik ilişkisi kanıtlanmamıştır.

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. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Diğer antipsikotik ilaçlar ve plaseboyla olduğu gibi, önerilen dozlarda ziprasidon alan hastalarda açıklanamayan, ani ölümler rapor edilmiştir. Ziprasidon için pazarlama öncesi deneyim, diğer antipsikotik ilaçlar veya plaseboya kıyasla ziprasidon için aşırı düzeyde bir mortalite riski ortaya koymamıştır; fakat maruziyet derecesi, özellikle aktif kontroller ve plasebo olarak kullanılan ilaçlar için sınırlıdır. Bununla birlikte, diğer antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında ziprasidonda QTc uzamasının daha fazla olması, şizofreniyi tedavi etmeye yönelik mevcut diğer ilaçlara kıyasla ani ölüm riskinin ziprasidon için daha yüksek olma olasılığını artırmaktadır. Bu olasılık, alternatif müstahzarlar arasında karar verme sırasında dikkate alınmalıdır.

Venöz tromboembolik olay

Antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolik olay (VTE) vakaları bildirilmiştir. Antipsikotiklerle tedavi edilen hastalar sıklıkla VTE için edinilmiş risk faktörleri ile birlikte bulunduğundan, ziprasidon tedavisi öncesinde ve sırasında ve önleyici tedbirler alınarak VTE için olası tüm risk faktörleri belirlenmelidir.

Çocuklar ve adolesanlar

Ziprasidon intramüsküler enjeksiyonun etkililik ve güvenliliği çocuklarda ve adolesanlarda değerlendirilmemiştir.

Yaşlılar (65 yaş üzeri)

Klinik çalışmalara yaşlı hastalar yeterli sayıda dahil edilmemiştir. Bu nedenle dozaj ile ilgili bir tavsiye verilememekte ve bu hastalarda intramüsküler tedavi tavsiye edilmemektedir.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

Nadir fakat potansiyel olarak fatal bir durum olan NMS, ziprasidon da dahil olmak üzere, antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında bildirilmiştir. Hastada NMS düşündüren belirti ve semptomlar gelişirse veya ek klinik NMS belirtileri olmaksızın açıklanamayan ateş ortaya çıkarsa, NMS'un 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 antipsikotiklere başlayan, diabetes mellitus tanısı konmuş hastalar, glukoz kontrolünün kötüleşmesi açısından düzenli olarak izlenmelidir. Atipik antipsikotiklerle tedaviye başlayan ve diabetes mellitusa yönelik risk faktörleri (örn. obezite, diyabete ilişkin aile öyküsü) bulunan hastalar, tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında periyodik olarak açlık kan şekeri testine tabi tutulmalıdır. Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen tüm hastalar polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük dahil, hiperglisemi semptomları açısından izlenmelidir. Atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında hiperglisemi semptomları geliştiren hastalar, açlık kan şekeri testine tabi tutulmalıdır. Bazı durumlarda, atipik antipsikotik kesildiğinde hiperglisemi düzelmiştir; ancak, şüpheli ilacın kesilmesine rağmen, bazı hastalarda antidiyabetik tedavinin devam etmesi gerekmiştir.

Döküntü

Ziprasidonla yapılan pazarlama öncesi araştırmalarda, hastaların yaklaşık %5'inde döküntü ve/veya ürtiker gelişmiştir; bu vakaların yaklaşık altıda birinde tedavi kesilmiştir. Döküntü oluşumu ziprasidon dozuyla ilgilidir; öte yandan, bulgu, daha uzun maruziyet süresiyle de açıklanabilir. Döküntüsü olan birkaç hastada, beyaz kan hücrelerinde artış gibi ilişkili sistemik hastalığa ait belirti ve semptomlar bulunmuştur. Hastaların çoğu, ziprasidonun kesilmesinden sonra ve/veya antihistaminik ya da steroidlerle ek tedaviyle birlikte hemen iyileşmiştir ve bu olayları yaşayan tüm hastaların tamamen iyileştiği rapor edilmiştir. Alternatif etiyolojinin tanımlanamadığı döküntünün görülmesinden sonra ziprasidon kesilmelidir.

Kardiyovasküler hastalık

Klinik çalışmalara kardiyovasküler hastalığı olan hastalar yeterli sayıda dahil edilmemiştir. Dolayısıyla intramüsküler uygulamanın emniyetli kullanımı kanıtlanmamıştır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Ortostatik hipotansiyon

Ziprasidonun intramüsküler uygulamasını takiben özellikle de başlangıç dozunun titrasyonu sırasında hastalarda baş dönmesi, taşikardi, senkop ve postural hipotansiyon görülmesi beklenmeyen bir durum değildir. Nadir vakalarda hipertansiyon da bildirilmiştir. Özellikle ayakta tedavi gören hastalarda, bilinen kardiyovasküler hastalığı (miyokard enfarktüsü veya iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği veya iletim anormallikleri hikayesi) veya serebrovasküler hastalığı veya hastaları hipotansiyona yatkın hale getirecek rahatsızlıkları (dehidrasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaçlarla tedavi) olan hastalarda özellikle dikkatli biçimde kullanılmalıdır.

Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak geçici lökopeni/nötropeni ve agranülositoz (ölümcül vakalar da dahil olmak üzere) vakaları bildirilmiştir.

Nötropeni veya lökopeni için olası risk faktörleri; önceden var olan düşük beyaz kan hücresi (akyuvar) sayısı ve ilaca bağlı nötropeni veya lökopeni hikayesidir. Bu tür hastaların tam kan sayımları tedavinin ilk birkaç ayı boyunca sık sık izlenmeli ve herhangi bir başka nedensel faktör olmadan akyuvar sayısında düşüş meydana gelirse ziprasidon kullanımı bırakılmalıdır.

Nötropeni hastaları ise ateş, diğer semptomlar veya enfeksiyon belirtileri açısından dikkatli

izlenmelidir ve eğer bu belirtiler meydana gelmişse derhal tedavi edilmelidir. Şiddetli nötropenili hastalar (mutlak nötrofil sayısı < 1000/mm³) ziprasidon tedavisini bırakmalıdır ve akyuvar değerleri düzeline kadar takip edilmelidir.

Nöbet (Konvülsiyon)

Nöbet hikayesi olan hastaların tedavisinde dikkatli olunması önerilir.

Klinik araştırmalar sırasında, ziprasidon ile tedavi edilen hastaların %0.4'ünde nöbetler oluşmuştur. Bu vakaların çoğunda, nöbet oluşumuna katkıda bulunabilen, karışıklığa neden olan faktörler bulunmuştur. Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi ziprasidon, nöbet hikayesi ya da Alzheimer tipi demans gibi nöbet eşliğini potansiyel olarak azaltan rahatsızlıkları olan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır. Nöbet eşliğini potansiyel olarak azaltan rahatsızlıklar, 65 yaş veya üzeri popülasyonda daha yaygın olabilir.

Disfaji

Özofageal dismotilite ve aspirasyon, antipsikotik ilaç kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Aspirasyon pnömonisi, özellikle ilerlemiş Alzheimer tipi demansı olan yaşlı hastalarda, morbidite ve mortalitenin yaygın bir nedenidir. Ziprasidon ve diğer antipsikotik ilaçlar, aspirasyon pnömonisi riski bulunan hastalarda dikkatli biçimde kullanılmalıdır.

Hiperprolaktinemi

Dopamin D₂ reseptörlerini antagonize eden diğer ilaçlarda olduğu gibi ziprasidon, insanlarda prolaktin düzeylerini yükseltir. Prolaktin düzeylerindeki artış, bu bileşikle hayvanlarda yapılan çalışmalarda da gözlenmiş ve farelerde meme bezi neoplazisindeki artışla ilişkilendirilmiştir; sıçanlarda benzer etki gözlenmemiştir. Doku kültürü deneyleri, insan meme kanserlerinin yaklaşık üçte birinin, *in vitro* olarak prolaktine bağlı olduğunu göstermektedir; bu ilaçların reçetelendirilmesi önceden meme kanseri saptanmış bir hasta için düşünülmüyorsa bu durum, potansiyel önemi olan bir faktördür. Prolaktin seviyesinin (düzeyinin) yükselmesine neden olan ilaçlar, galaktore, amenore, jinekomasti ve empotans gibi rahatsızlıklara yol açabilir. Öte yandan, serum prolaktin düzeylerindeki artışın klinik anlamlılığı çoğu hasta için bilinmemektedir. Bugüne kadar yürütülen klinik veya epidemiyolojik çalışmalar, insanlarda tümörigenez ile bu ilaç sınıfının kronik uygulaması arasında bir ilişki ortaya koymamıştır; mevcut kanıtın şu anda kesin olamayacak kadar sınırlı olduğu düşünülmektedir. Uzun süre devam eden hiperprolaktinemi, hipogonadizm ile ilişkili ise kemik yoğunluğunda azalmaya yol açabilir.

Kognitif ve motor hastalık potansiyeli

Somnolans, ziprasidonla tedavi edilen hastalarda yaygın olarak rapor edilen bir istenmeyen etkidir. 4 ve 6 haftalık plasebo kontrollü araştırmalarda, somnolans, plasebo hastalarının %7'sine karşı ziprasidon alan hastaların %14'ünde rapor edilmiştir. Kısa süreli klinik araştırmalarda, somnolans, yetişkin hastaların %0.3'ünde çalışmayı bırakmaya neden olmuştur. Ziprasidonun karar yetisi, düşünme veya motor becerilerini bozma potansiyeli olduğundan, ziprasidon tedavisinin kendilerini olumsuz yönde etkilemeyeceğinden makul düzeyde emin olana dek hastalar, motorlu araç (otomobil dahil) veya tehlikeli makine kullanma gibi zihinsel uyanıklık gerektiren aktiviteleri gerçekleştirme konusunda uyarılmalıdır.

Priapizm

Ziprasidonun da dahil olduğu antipsikotik ilaçların kullanımı esnasında priapizm vakaları bildirilmiştir. Bu advers reaksiyon, diğer psikotrop ilaçlar ile olduğu gibi, doza bağlı olarak ortaya çıkmamış ve tedavinin süresi ile ilişkilendirilememiştir.

Vücut sıcaklığını düzenleme

Pazarlama öncesi araştırmalarda ziprasidon ile rapor edilmemesine rağmen, vücudun merkezi vücut sıcaklığını düşürme yetisinin bozulması, antipsikotik ajanlarla ilişkilendirilmiştir. Zorlu egzersiz yapma, aşırı sıcağa maruz kalma, antikolinergik aktivitesi olan eşzamanlı ilaç alma veya dehidrasyona maruz kalma gibi merkezi vücut sıcaklığında artışa katkıda bulunabilecek rahatsızlıklar yaşayacak hastalar için ziprasidon reçete edilirken uygun düzeyde dikkat önerilmektedir.

İntihar

İntihar girişimi olasılığı, psikotik hastalık veya bipolar bozukluğun doğasında mevcuttur; yüksek risk taşıyan hastalarda ilaç tedavisi yakından takip edilmelidir.

SSS ilaçları / Alkol

Ziprasidonun primer SSS etkileri göz önüne alındığında, dopaminerjik ve serotonerjik sistemler üzerinde etkisi olan ilaçlar da dahil olmak üzere başka santral etkili ilaçlar ya da alkol ile birlikte alındığında dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır ve bu grupta ziprasidon dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Demanslı popülasyonda serebrovasküler olay için yüksek risk

Bazı atipik antipsikotik ilaçları kullanan yaşlı demanslı hasta popülasyonu üzerinde yapılan randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda serebrovasküler yan etkilerin yaklaşık üç kat arttığı görülmüştür. Bu yüksek risk için mekanizma bilinmemektedir. Risk artması, diğer antipsikotikler veya diğer hasta popülasyonları için gözardı edilemez. Ziprasidon felç için risk faktörü bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

<p>Demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastalarda yüksek mortalite Demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların, bazı antipsikotik ilaçlarla tedavi edildiklerinde plaseboya kıyasla ölüm riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Ziprasidon, demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisi için onaylanmamıştır.</p>
--

Riskin büyüklüğünü kesin olarak tahmin edebilmek için yeterli veri yoktur ve artmış riskin nedeni bilinmemektedir.

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ciddi ilaç reaksiyonu (DRESS)

Ziprasidon maruziyetine bağlı olarak DRESS vakaları raporlanmıştır. DRESS kütanöz reaksiyon (kaşıntı ya da ekfoliyatif dermatit gibi), eozinofili, ateş, lenfadenopati ve bir ya da birden çok sistemik komplikasyondan (hepatit, nefrit, pnömoni, miyokardit ve perikardit gibi) en az üçünün birlikte görülmesiyle oluşmaktadır. DRESS bazen ölümcüldür. DRESS'ten şüphe edilmesi durumunda ziprasidon kesilmelidir.

Uyku apnesi sendromu:

ZELDOX kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda ZELDOX kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Laboratuvar Testleri:

Ziprasidon tedavisi düşünölen hastalarda, belirgin elektrolit dengesizliği riski varsa başlangıç serum potasyum ve magnezyum değerleri ölçölmelidir.

Tedaviye başlamadan önce düşük serum potasyum ve magnezyum yerine konmalıdır.

Ziprasidon tedavisi sırasında diüretik kullanımına başlayan hastalarda periyodik olarak serum potasyum ve magnezyum ölçömlerine ihtiyaç vardır.

Sürekli QTc ölçömleri >500 milisaniye olan hastalarda ziprasidon bırakılmalıdır.

Bu tıbbi ürün sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

Pazarlama sonrası mortalite raporları:

Diğer intramüsköler (İM) antipsikotikler gibi, ziprasidonu intramüsköler (İM) yoldan kullanan, genellikle birden çok risk faktörü taşıyan hastalarda, ölüm vakaları mevcuttur. Neden – sonuç ilişkisi tam olarak belirlenmemiş olmasına karşın, ziprasidon İM olarak dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:

Ziprasidon ve QT aralığını uzatan diğer ilaçlar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Ziprasidon ve bu ilaçların aditif etkileri göz ardı edilemez. Dolayısıyla ziprasidon: sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler, arsenik trioksit, halofantrin, levometadil asetat, mezoridazin, tiyoridazin, pimozid, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, dolasetron mesilat, meflokin, klorpromazin, takrolimus, sertindol, dofetilid, sotalol, kinidin, droperidol, pentamidin, probukol veya sisaprid gibi QT aralığını uzatan ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.(bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Santral Sinir Sistemi (SSS) ilaçları / Alkol

Ziprasidonun primer etkileri göz önüne alındığında diğer santral etkili ajanlar ve alkol ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Ziprasidonun diğer ilaçlar üzerine etkisi

Tüm etkileşim çalışmaları ziprasidon oral ile yapılmıştır.

Dekstrometorfan:

Dekstrometorfan ile yapılan bir *in vivo* çalışma, günde iki kez 40 mg ziprasidon uygulandıktan sonra elde edilenden %50 düşük plazma konsantrasyonlarında CYP2D6'da belirgin bir inhibisyon göstermemiştir. *In vitro* veriler ziprasidonun CYP2D6 ve CYP3A4'ün orta dereceli bir inhibitörü olabileceğini göstermiştir, fakat ziprasidonun bu sitokrom P450 izoformları ile metabolize edilen ilaçların farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı bir şekilde etkilemesi beklenmez.

İnsan karaciğer mikrozomları kullanılarak, ziprasidonun CYP1A2, CYP2C9 ve CYP2C19 üzerinde inhibitör etkisi gösterilmemiştir. CYP2D6 ve CYP3A4'ün *in vitro* inhibisyonu için, beklenen *in vivo* konsantrasyonun en az 1000 katı ziprasidon konsantrasyonu gerekir.

Dekstrometorfan ile yapılan *in vitro* çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak, sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada da ziprasidonun dekstrometorfanın CYP2D6 bağımlı metabolizmasını ana

metaboliti olan dekstorfana değiştirmediği görülmüstür. Üriner dekstrometorfan/ dekstorfana oranında istatistiksel olarak belirgin değişiklik yoktur.

Oral kontraseptifler:

In vivo çalışmalarda ziprasidonun uygulaması strojen (CYP3A4 substratı olan etinil östradiol) veya progesteron bileşenlerinin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. 20 mg BID dozunda ziprasidonla eşzamanlı olarak uygulanan oral kontraseptifler, etinil östradiol (0.03 mg) ve levonorgestrelin (0.15 mg) farmakokinetiğini etkilememiştir.

Lityum:

Ziprasidonun beraber uygulanmasının lityum farmakokinetiği üzerine bir etkisi olmamıştır. 7 gün boyunca, günde 2 kez 40 mg ziprasidon ile birlikte kullanılan günde 2 kez 450 mg lityum, lityumun kararlı durumunu ve böbrek klerensini etkilememiştir.

Ziprasidon ve lityum kardiyak iletimde değişimler yapabildiklerinden, birlikte uygulanmaları, aritmiler dahil farmakodinamik etkileşimler bakımından bir risk oluşturabilir.

Duygudurum stabilize edici ilaçlar olan karbamazepin ve valproat ile birlikte uygulama üzerine sınırlı veriler vardır.

Hipotansiyonu tetikleme olasılığı nedeniyle ziprasidon belirli antihipertansif ajanların etkisini arttırabilir. Ziprasidon levodopa ve dopamin agonistlerinin etkilerini antagonize edebilir

Proteine bağlanma:

Ziprasidon geniş lde plazma proteinlerine bağlanır. Ziprasidonun *in vitro* plazma proteinlerine bağlanması, yüksek oranda proteine bağlı ilaçlar olan varfarin ve propranolol tarafından değiştirilmemiş, ziprasidon da bu ilaçların insan plazmasında bağlanmalarını değiştirmemiştir. Dolayısıyla yer değiştirmeye bağlı olarak ziprasidon ile ilaç etkileşimi potansiyeli bulunmamaktadır.

Diğer ilaçların ziprasidon üzerine etkisi

CYP3A4 inhibitörü ketokonazol (400 mg/gün), ziprasidonun serum konsantrasyonlarını <%40 arttırmıştır. Beklenen ziprasidon T_{max} değerinde, S-metil-dihidroziprasidon ve ziprasidon slfoksidin serum konsantrasyonları, sırasıyla %55 ve %8 arttırmıştır. Herhangi bir QTc uzaması gözlenmemiştir. Gcl CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasına bağlı olarak meydana gelen farmakokinetik değişikliklerin klinik olarak önemli olması beklenmez, dolayısıyla doz ayarlaması gerekli değildir.

CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (400 mg/gün) ile 5 gün süren tedavi, ziprasidonun eğri altı alanı (EAA) ve C_{max} değerlerini yaklaşık %35-40 arttırmıştır. Diğer CYP3A4 inhibitörlerinin de benzer etkileri olabilir.

21 gün boyunca günde iki kez 200 mg karbamazepin (CYP3A4 indükleyicisi) tedavisi ziprasidon EAA yaklaşık %35'lik bir düşüşe yol açmıştır. Karbamazepinin daha yüksek dozlarıyla bu etki artabilir.

Valproat ile birlikte kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Antiasit:

Tok karnına uygulanan alüminyum ve magnezyum içeren antasidlerin çoklu dozlarının ziprasidon farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Nonspesifik bir CYP enzim inhibitörü olan simetidin, ziprasidonun farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilemez.

Serotonerjik tıbbi ürünler:

İzole vakalarda, ziprasidon ile SSRI'lar gibi diğer serotonerjik tıbbi ürünlerin kombine terapötik kullanımı ile ilgili geçici serotonin sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Serotonin sendromunun belirtileri konfüzyon, ajitasyon, ateş, terleme, ataksi, hiperrefleksi, miyoklonus ve diyareyi içerir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda yapılmış çalışma yoktur. Bu nedenle ziprasidon alan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uygun bir kontraseptif yöntem kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Ziprasidonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlarda deneyim sınırlı olduğundan, anne için beklenen yarar fetüse muhtemel riskten fazla olmadığı sürece, gebelik döneminde ziprasidon uygulaması tavsiye edilmez (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distress veya beslenme bozukluklarını içermektedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilite

Üreme üzerine toksisite çalışmaları maternal toksisite ve/veya sedasyona yol açan dozlarda üreme üzerine istenmeyen etkiler göstermiştir. Terotojeniteye dair bir kanıt bulunmamıştır (Bkz.Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

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

Aşağıda değişken dozlu faz 2/3 çalışmalarında ziprasidon IM ile ilişkisi olası veya bilinmeyen istenmeyen etkiler bulunmaktadır. En sık görülen reaksiyonlar bulantı, sedasyon, baş dönmesi, enjeksiyon yerinde ağrı, baş ağrısı ve somnolansdır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: 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).

Aşağıda listelenmiş olan yan etkiler altta yatan hastalıklar ve/veya birlikte kullanılan tıbbi ürünler ile ilgili de olabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor :Anafilaktik reaksiyon, hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan :İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Ajitasyon, insomnia

Yaygın olmayan : Mani, antisosyal davranışlar, psikotik bozukluk, tik

Bilinmiyor :Hipomani

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın :Distoni, ekstrapiramidal bozukluk, akatizi, tremor, somnolans, baş ağrısı, sersemlik, sedasyon

Yaygın olmayan :Senkop, diskinezi, parkinsonizm, dişli çark rijiditesi, konuşma bozukluğu (disartri), dispraksi, postural baş dönmesi

Bilinmiyor :Nöroleptik malign sendrom, serotonin sendromu, yüz sarkması

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan :Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın :Taşikardi

Yaygın olmayan :Bradikardi

Bilinmiyor :Torsades de pointes

Vasküler hastalıklar

Yaygın :Hipertansiyon, hipotansiyon

Yaygın olmayan :Yüz kızarması, ortostatik hipotansiyon

Bilinmiyor :Venöz tromboembolizm

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan :Laringismus
Seyrek :Uyku apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın :Bulantı, kusma, konstipasyon, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan :Diyare, sulu dışkı
Seyrek :Disfaji
Bilinmiyor :Dilde ödem

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan :Aşırı terleme, döküntü
Bilinmiyor :Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), anjiyoödem

Kas-iskelet hastalıkları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın :Kas rijiditesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek :Disüri, üriner inkontinans
Bilinmiyor :Enürezis

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan :Priapizm
Bilinmiyor :Galaktore

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın :Asteni, enjeksiyon yerinde yanma ve ağrı, yorgunluk
Yaygın olmayan :İlaç kesilme sendromu, grip benzeri belirtiler, enjeksiyon yerinde rahatsızlık hissi ve irritasyon

Gebelik, puerperiyum ve perinatal döneme ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor :Yenidoğanlarda ilaç çekilme sendromu

Laboratuvar bulguları:

Yaygın olmayan :Kan basıncında azalma, karaciğer enzimlerinde artış

Ziprasidon IM ile yapılan sabit dozlu klinik çalışmalarda bildirilen en sık görülen kardiyovasküler istenmeyen etkiler: baş dönmesi (10 mg - %11, 20 mg - %12), taşikardi (10 mg-%4, 20 mg-%4), postural hipotansiyon (10 mg - %2, 20 mg - %5) ve hipotansiyondur (10 mg- % 2).

Ziprasidon IM enjeksiyon ile yapılan sabit dozlu pazarlama öncesi klinik çalışmalarda, 10 mg kullanan hastaların %2.2'sinde, 20 mg kullanan hastaların %2.8'inde hipertansiyon gözlenmiştir.

İstenmeyen etkiler olarak bildirilen semptomların bazıları altta yatan hastalıkla ilgili semptomlar olabilir.

Kısa ve uzun dönem ziprasidonla yapılan klinik araştırmalarda, 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 ve göğüslerde büyüme) seyrek olarak görülür.

Pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilen yan etkiler aşağıdadır:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Alerjik reaksiyonlar

Psikiyatrik hastalıklar

Uykusuzluk, mani/hipomani

Sinir sistemi hastalıkları

Distoni, yüzde sarkma, nöroleptik malignant sendrom, serotonin sendromu (tek başına veya serotonerjik tıbbi ürünlerle beraber kullanımda), tardif diskinezi

Kardiyak hastalıklar

Taşikardi, torsade de pointes (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Vasküler hastalıklar

Postural hipotansiyon, hipotansiyon, senkop

Gastrointestinal hastalıklar

Disfaji, dilde şişme, kusma

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Anjiyoödem, ciltte döküntü, aşırı duyarlılık

Böbrek ve idrar hastalıkları

Enürezis, üriner inkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ziprasidon ile doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Doğrulan en yüksek tüketim 12800 mg'dır. Bu olguda, ekstrapiramidal semptomlar ve 446 milisaniye'lik QTc aralığı (kardiyak sekel olmaksızın) bildirilmiştir. Genel olarak doz aşımı olgularında en sık bildirilen semptomlar ekstrapiramidal semptomlar, somnolans, tremor ve anksiyetedir.

Ziprasidon için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Akut doz aşımı olgularında havayolu açılmalı ve sürdürülmeli, yeterli ventilasyon ve oksijenlenme sağlanmalıdır. Gastrik lavaj (entübasyondan sonra, eğer hastanın bilinci yerinde değilse) ve bir laksatif ile birlikte aktif karbon uygulaması düşünülmelidir. Doz aşımını takiben obtundasyon, nöbet veya baş ve boyunda meydana gelen distonik reaksiyon olasılığı kusmanın tetiklediği aspirasyon riskini yaratabilir. Kardiyovasküler monitorizasyon derhal başlamalıdır ve olası aritmiyi teşhis etmek için sürekli elektrokardiyografik monitorizasyonu da içermelidir. Ziprasidonun proteine bağlanma oranının yüksek olması göz önüne alındığında, doz aşımı tedavisinde hemodiyalizin faydalı olması muhtemel değildir. Hasta iyileşinceye kadar yakın tıbbi izlem ve gözlem sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotik

ATC kodu: N05A E04

Etki mekanizması:

Ziprasidonun; dopamin tip 2 (D2) reseptörlerine karşı yüksek, ve serotonin tip 2_A (5-HT_{2A}) reseptörlerine karşı ise 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 D2 reseptörleri için ise %50'den fazla olmuştur. Ziprasidon ayrıca serotonin 5-HT_{2C}, 5-HT_{1D} ve 5-HT_{1A} reseptörleri ile de etkileşir ki bu reseptörlere afinitesi D2 reseptörlerine olan afinitesine eşit veya daha fazladır. Ziprasidonun nöronal serotonin ve noradrenalin taşıyıcıları için orta dereceli bir afinitesi vardır. Ziprasidon histamin H(1)ve alfa1 (α1) reseptörlerine orta dereceli bir afinite gösterir. Ziprasidonun muskarinik M(1) reseptörleri için afinitesi ihmal edilebilir derecededir.

Ziprasidonun hem serotonin tip 2A (5-HT_{2A}) hem de dopamin tip 2 (D2) reseptörleri için antagonist olduğu gösterilmiştir. Antipsikotik etkinin kısmen bu antagonist aktivitelerin

kombinasyonu yolu ile olduğu ileri sürülmektedir. Ziprasidon ayrıca 5-HT_{2C} ve 5-HT_{1D} reseptörleri için güçlü bir antagonist, 5-HT_{1A} reseptörleri için güçlü bir agonisttir ve norepinefrin ve serotoninin nöronal geri alınımını inhibe eder.

Klinik çalışmalar:

Klinik araştırmalarda intramüsküler uygulamanın ve ondan sonra devam eden oral tedavinin emniyet ve tolerabilitesi gösterilmiştir.

Geniş çaplı pazarlama sonrası güvenlilik çalışmasının sonuçları

18.239 şizofreni hastasında, ziprasidonun QT aralığı üzerindeki etkisinin intihar dışı mortalite riskinin artmasıyla ilişkili olup olmadığını belirlemek amacıyla, 1 yıla kadar gözlemsel takip yapılan, onay sonrası bir randomize çalışma yürütülmüştür. Natüralistik klinik uygulama ortamında yürütülen bu çalışma, genel intihar dışı mortalite oranında ziprasidon ile olanzapin tedavileri arasında herhangi bir fark olmadığını göstermiştir (birincil sonlanım noktası). Çalışma tüm nedenlere bağlı mortalite, intihar dışı mortalite, ani ölüme bağlı mortalite gibi ikincil sonlanım noktalarında da fark olmadığını da göstermiştir, fakat ziprasidon grubunda anlamlı olmayan sayısal olarak daha yüksek kardiyovasküler mortalite insidansı gözlenmiştir. Ayrıca ziprasidon grubunda, başlıca psikiyatrik hospitalizasyonların sayısının farklılığından dolayı, tüm nedenlere bağlı hospitalizasyonun istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek insidansı olduğu görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Intramüsküler uygulanan ziprasidonun biyoyararlanımı %100'dür. Tek bir dozun intramüsküler uygulanmasını takiben, doruk plazma konsantrasyonları tipik olarak doz alımından yaklaşık 60 dakika sonra veya daha erken görülür ve ortalama yarılanma ömrü 2-5 saat arasında değişir. İlaça maruz kalma doz ile ilişkili bir şekilde artar ve 3 günlük intramüsküler uygulamayı takiben küçük bir miktar birikim gözlenmiştir.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 1.1 L / kg'dır. Ziprasidon %99'dan fazla oranda proteinlere bağlanır. Esas olarak albümin ve α_1 -asit glikoproteine bağlanan ziprasidonun *in vitro* plazma protein bağlanması, yüksek oranda proteine bağlı iki ilaç olan varfarin veya propranolol tarafından değiştirilmemiştir; ziprasidon da insan plazmasında bu iki ilacın bağlanmasını değiştirmemiştir. Dolayısıyla, yer değiştirme nedeniyle ziprasidonla ilaç etkileşimi potansiyeli minimum düzeydedir.

Biyotransformasyon:

Tedavinin üçüncü gününde ortalama terminal yarılanma ömrü 8 ila 10 saat aralığındadır.

Ziprasidon primer olarak, ileri sürülen 3 yol ile temizlenir ve sirküle eden dört majör metabolit oluşturur: benzisotiyazol piperazin (BITP) sülfoksit, BITP sulfon, ziprasidon sülfoksit ve S-metildihidroziprasidon. Değişmemiş ziprasidon serumdaki total ilaç ile ilgili maddelerin yaklaşık % 44'ünü temsil eder.

Ziprasidon primer olarak iki metabolik yol ile metabolize olur. S-metildihidroziprasidon üretmek için redüksiyonu ve metilasyon metabolizmanın üçte ikisini oluşturur. Kalan üçte biri ise oksidatif

metabolizmadır. İnsan karaciğer subseleler kısmından yapılan *in vitro* çalışmalar, S-metildihidroziprasidonun iki aşamada oluştuğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, birinci aşamanın öncelikle glutatyonun kimyasal redüksiyonu ve bunun yanı sıra aldehit oksitin enzimatik redüksiyonu aracılığı ile olduğunu göstermektedir. İkinci aşama ise tiyol metiltransferaz aracılığı ile metilasyondur. *In vitro* çalışmalar CYP3A4'ün, ziprasidonun oksidatif metabolizmasını katalize eden ana sitokrom P450 olduğunu göstermiştir.

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

Bir faz I çalışmada, CYP3A4 inhibitörü ketokonazol (400 mg/gün) serum ziprasidon konsantrasyonunu <%40 artırmıştır. Beklenen ziprasidon T_{maks} 'ında serum S-metil-dihidroziprasidon konsantrasyonu ketokonazol tedavisi sırasında %55 artmıştır. Herhangi bir QTc uzaması gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulanan ziprasidonun ortalama sistemik klerensi 7.5 mL/dak/kg ve dağılım hacmi yaklaşık 1.5ml/dak/kg'dır. Dozun yaklaşık %20'si idrar ile ve yaklaşık % 66'sı feçes ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Ziprasidon yüksek oranda metabolize edildiğinden ilacın %1'den azı değişmeden atılır. Böbrek bozukluğunun tek başına ziprasidon farmakokinetiği üzerinde etkili olması beklenmez. Yapılan çalışmalarda çeşitli düzeylerde böbrek bozukluğu olan kişiler ve böbrek fonksiyonları normal kişiler arasında ziprasidon farmakokinetiğinin benzer olduğu görülmüştür. Bu nedenle böbrek bozukluğunun derecesine bağlı doz ayarlaması gerekmez. Ziprasidon hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Karaciğer yetmezliği:

Ziprasidon esasen karaciğerde temizlendiğinden karaciğer bozukluğunun ziprasidon eğri altı alanını (EAA) artırması beklenir; klinik olarak belirgin sirozu olan (Child Pugh A veya B) hastaların (n=13) yer aldığı ve ziprasidon ile çoklu doz, 20 mg (günde 2 kez) dozunda 5 günlük tedavi içeren çalışmada kontrol grubuna kıyasla Child Pugh A grubunda %13 ve Child B grubunda %34 artış görülmüştür. Yarılanma ömrü ise kontrol grubunda 4.8 saatken siroz grubunda 7.1 saat olarak gözlenmiştir.

IM Ziprasidon yaşlılarda veya karaciğer ya da böbrek bozukluğu olan hastalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Siklodekstrin maddesi renal filtrasyon ile süzülmediğinden böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda IM Ziprasidon dikkatle uygulanmalıdır.

Sigara içenlerde:

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

Yaş ve cinsiyet:

IM Ziprasidon 65 yaş ve üstü hastalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

İrk:

İrk etkilerini araştırmak üzere özel bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik değerlendirmesinde Ziprasidonun farmakokinetiğinde ırksal özelliklere bağlı anlamlı klinik farklılıklar görülmemiştir. Bu nedenle ırksal özelliklere bağlı doz ayarlaması gerekmez.

Farmakokinetik etkileşim çalışmaları:

Kontrollü klinik araştırmalara kaydedilen şizofrenik hastaların popülasyon farmakokinetiğine ilişkin analiz benztropin, propranolol veya lorazepam ile klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşimlere dair bir kanıt ortaya koymamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

Oral uygulanan ziprasidon için klinik öncesi emniyet verileri, konvansiyonel çalışmalar olan emniyet farmakolojisi, genotoksosite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak, insanlar için özel bir zarar göstermemektedir. Tavsiye edilen maksimum insan dozunun 12 katı olan, 40 mg/kg/gün dozda köpeklerde yapılan 6 aylık bir çalışmada karaciğer enzim aktivitesinde artış ve intrahepatik kolestaz gözlenirken, bu bulgular 20 mg/kg/gün dozda (maksimum insan dozunun 6 katı) yapılan 1 senelik çalışmada gözlenmemiştir. Sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında, ziprasidon teratojeniteye ait bir kanıt göstermemiştir. Maternal toksisiteye yol açan dozlarda, ölü doğan yavru köpeklerin sayısında artış, yavruların vücut ağırlığında düşüş ve fonksiyonel gelişimin gecikmesi, sedasyon ve vücut kilo artışıdaki azalma gibi fertilitate üzerine istenmeyen etkiler gözlenmiştir.

Ziprasidon ile yapılan parenteral çalışmalarda ilacın klinik kullanımına dair istenmeyen bulgular görülmemiştir.

Malformasyon değil fakat iskelet varyasyonları, yardımcı madde olan sülfobutil eter beta siklodekstrin sodyum (SBECD) ile yapılan tavşan teratoloji çalışmasında gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sulfobütil eter β -siklodekstrin sodyum

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Ziprasidon IM, beraberinde sunulan çözücü ampul dışında başka ilaçlarla veya çözücülerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

Flakonları kullanıma kadar orjinal kutusunda saklayınız. Dondurmayınız. Sulandırılmış ürünü tekrar kullanmayınız, kalan miktarı atınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml tip I cam şişe, 20 mm liyofil tapa ve 20 mm flip-off alüminyum kapaktan oluşan ambalaj ile ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Flakon içeriği, sunulmuş olan 1.2 ml'lik enjeksiyonluk su ile sulandırılır ve ml de 20 mg ziprasidon içerecek şekilde tamamen çözülünceye kadar karıştırılır. Sadece berrak, görünebilir partikül içermeyen solüsyonlar kullanılmalıdır. Her flakondan sadece tek bir doz çekilmeli (0.5 ml 10 mg ziprasidona, 1 ml 20 mg ziprasidona karşılık gelir) ve geri kalanı atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.

34347 Ortaköy-İSTANBUL

Tel: 0 212 310 70 00

Faks: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

118/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17/10/2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ