

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeldox 20 mg capsule rigide
Zeldox 40 mg capsule rigide
Zeldox 60 mg capsule rigide
Zeldox 80 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene ziprasidone cloridrato monoidrato equivalente a 20 mg, 40 mg, 60 mg o 80 mg di ziprasidone.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula da 20 mg contiene 66,1 mg di lattosio monoidrato.
Ogni capsula da 40 mg contiene 87,83 mg di lattosio monoidrato.
Ogni capsula da 60 mg contiene 131,74 mg di lattosio monoidrato.
Ogni capsula da 80 mg contiene 175,65 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Le capsule da 20 mg sono blu e bianche e sono marcate "Pfizer" da un lato e "ZDX 20" dall'altro.

Le capsule da 40 mg sono blu e sono marcate "Pfizer" da un lato e "ZDX 40" dall'altro.

Le capsule da 60 mg sono bianche e sono marcate "Pfizer" da un lato e "ZDX 60" dall'altro.

Le capsule da 80 mg sono blu e bianche e sono marcate "Pfizer" da un lato e "ZDX 80" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ziprasidone è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti.

Ziprasidone è indicato per il trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni (l'efficacia nella prevenzione di episodi di disturbo bipolare non è stata stabilita – vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata nel trattamento acuto della schizofrenia e della mania bipolare è di 40 mg due volte al giorno da assumere con il cibo. La dose giornaliera potrà essere successivamente modificata in base alle condizioni cliniche del paziente, fino ad un massimo di 80 mg due volte al giorno. Se indicato, la dose massima raccomandata potrà essere raggiunta già al 3° giorno di trattamento.

E' particolarmente importante non superare la dose massima in quanto il profilo di sicurezza con dosi superiori a 160 mg/die non è stato confermato e ziprasidone è associato ad un prolungamento dell'intervallo QT correlato alla dose (vedere paragrafi 4.3 e 4.4.).

Nella terapia di mantenimento della schizofrenia, i pazienti devono essere trattati con la dose minima efficace di ziprasidone; in molti casi, può essere sufficiente una dose da 20 mg due volte al giorno.

Anziani

Una dose iniziale più bassa non è di solito indicata, ma deve essere considerata per quei pazienti di età ≥ 65 anni quando necessario in base ai dati clinici.

Pazienti con compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica devono essere presi in considerazione dosi più basse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Mania Bipolare

La dose raccomandata nel trattamento degli episodi acuti della mania bipolare in pazienti pediatrici (età 10-17 anni) è una singola dose da 20 mg il 1° giorno di trattamento, da assumere ai pasti. Ziprasidone deve essere successivamente somministrato ai pasti in due dosi giornaliere separate e la dose deve essere titolata nell'arco di 1-2 settimane ad un regime posologico target di 120-160 mg/die nei pazienti con peso corporeo ≥ 45 kg oppure ad un regime posologico target di 60-80 mg/die per i pazienti con peso corporeo <45 kg. Le dosi successive devono essere aggiustate in base alle condizioni cliniche del singolo paziente nell'ambito di un regime posologico di 80-160 mg/die per i pazienti con peso corporeo ≥ 45 kg, o di un regime posologico di 40-80 mg/die per i pazienti di peso <45 kg. Nell'ambito degli studi clinici è stato consentito l'impiego di dosi asimmetriche, con dosi al mattino inferiori di 20 mg o 40 mg rispetto alle dosi serali (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

E' di estrema importanza non superare la massima dose calcolata sulla base del peso corporeo perché il profilo di sicurezza con dosi superiori alla massima dose raccomandata (160 mg/die per i bambini con peso corporeo ≥ 45 kg and 80 mg/die per i bambini di peso <45 kg) non è stato confermato e ziprasidone è associato ad un prolungamento dell'intervallo QT correlato alla dose (vedere paragrafi 4.3 e 4.4.).

Schizofrenia

La sicurezza e l'efficacia di ziprasidone in pazienti pediatrici affetti da schizofrenia non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4.).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Prolungamento accertato dell'intervallo QT. Sindrome congenita del QT lungo. Recente infarto acuto del miocardio. Scompenso cardiaco. Aritmie trattate con medicinali antiaritmici di classe IA e III.

Trattamento concomitante con farmaci che prolungano l'intervallo QT, come antiaritmici di Classe IA e III, arsenico triossido, alofantrina, levometadil acetato, mesoridazina, tioridazina, pimozide, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetron mesilato, meflochina, sertindolo o cisapride. (vedere paragrafi 4.4. e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si deve effettuare l'anamnesi, inclusa la valutazione della storia familiare, ed un esame obiettivo al fine di identificare i pazienti per i quali il trattamento con ziprasidone non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

Intervallo QT

Ziprasidone causa un prolungamento lieve-moderato dell'intervallo QT correlato alla dose (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Ziprasidone non deve essere somministrato insieme ai medicinali che notoriamente causano un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Si consiglia cautela in pazienti con bradicardia significativa. Gli squilibri elettrolitici, come ipopotassiemia e ipomagnesiemia, aumentano il rischio di aritmie maligne e devono quindi essere corretti prima di avviare il trattamento con ziprasidone. Prima di iniziare il trattamento in pazienti con malattie cardiache stabili si raccomanda di effettuare un controllo ECG.

Se si verificano sintomi cardiaci come palpitazioni, vertigini, sincope o convulsioni, si deve prendere in considerazione la possibilità di un'aritmia cardiaca maligna e deve essere effettuata una valutazione cardiaca, incluso un ECG. Se l'intervallo QTc è > 500 msec, allora si raccomanda di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Nella fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati rari episodi di torsione di punta in pazienti con molteplici fattori di rischio confondenti che assumevano ziprasidone.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ziprasidone nel trattamento della schizofrenia non sono state valutate nei pazienti pediatrici e negli adolescenti.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)

La Sindrome Maligna da Neurolettici è una sindrome rara ma potenzialmente fatale che è stata segnalata in associazione ai medicinali antipsicotici, incluso ziprasidone. Il trattamento della Sindrome Maligna da Neurolettici deve includere la sospensione immediata di tutti i medicinali antipsicotici.

Reazioni avverse cutanee gravi

Sono state segnalate reazioni da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*DRESS Drug Reaction with Eosynophilia and Systemic Symptoms*) associate all'esposizione a ziprasidone. La sindrome DRESS consiste nella combinazione di tre o più dei seguenti sintomi: reazione cutanea (ad esempio, rash cutaneo o dermatite esfoliativa), eosinofilia, febbre, linfadenopatia e una o più complicazioni sistemiche, come epatite, nefrite, polmonite, miocardite e pericardite.

Sono state segnalate altre reazioni avverse cutanee gravi associate all'esposizione a ziprasidone, come la sindrome Stevens-Johnson.

Le reazioni avverse cutanee gravi sono talvolta fatali. Interrompere l'uso di ziprasidone se si verificano reazioni avverse cutanee gravi.

Discinesia Tardiva

Esiste la possibilità che dopo un trattamento a lungo termine con ziprasidone si possano manifestare discinesia tardiva ed altre sindromi extrapiramidali ad insorgenza tardiva. E' noto che i pazienti con disturbo bipolare sono particolarmente vulnerabili a questa categoria di sintomi. Ciò si verifica più frequentemente quando la durata del trattamento e l'età aumentano. Se compaiono segni e sintomi di discinesia tardiva, si dovrà prendere in considerazione una riduzione della dose o la sospensione del trattamento con ziprasidone.

Convulsioni

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con anamnesi di convulsioni.

Compromissione della funzionalità epatica

L'esperienza sui pazienti con grave insufficienza epatica è limitata e pertanto ziprasidone deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Medicinali contenenti lattosio

Poiché le capsule contengono lattosio (vedere paragrafo 6.1), i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari in pazienti affetti da demenza

Negli studi clinici randomizzati controllati verso placebo in pazienti affetti da demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. Il meccanismo di questo aumento di rischio non è noto. Un aumento di rischio non può essere escluso per altri farmaci antipsicotici o per altre popolazioni di pazienti. Zeldox deve essere usato con cautela in pazienti che presentano fattori di rischio per l'ictus.

Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da demenza

I dati ottenuti da due grandi studi osservazionali hanno evidenziato un piccolo aumento del rischio di decesso negli anziani affetti da demenza in trattamento con antipsicotici rispetto a pazienti non trattati. Non vi sono dati sufficienti per dare una stima esatta della grandezza precisa di tale rischio e la causa dell'aumento del rischio non è nota.

Zeldox non è autorizzato per il trattamento dei pazienti anziani con disturbi del comportamento correlati a demenza.

Tromboembolismo venoso

Con l'uso di farmaci antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV). Prima e durante il trattamento con ziprasidone devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio di TEV e devono essere adottate misure di prevenzione poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso sviluppano fattori di rischio di tromboembolismo venoso.

Priapismo

Casi di priapismo sono stati segnalati con l'uso di antipsicotici, incluso ziprasidone. Così come con altri medicinali psicotropi, questa reazione avversa non sembra essere dose-dipendente e non è correlata alla durata del trattamento.

Iperprolattinemia

Come con altri medicinali antagonisti del recettore D2 della dopamina, ziprasidone può aumentare i livelli di prolattina. Sono stati segnalati disturbi come galattorrea, amenorrea, ginecomastia e impotenza, in seguito all'uso di sostanze che aumentano la prolattina. L'iperprolattinemia prolungata se associata a ipogonadismo può portare alla riduzione della densità ossea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra ziprasidone ed altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di ziprasidone e questi medicinali; pertanto, ziprasidone non deve essere somministrato in associazione ai medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di Classe IA e III, arsenico triossido, alofantrina, levometadil acetato, mesoridazina, tioridazina, pimozide, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetron mesilato, meflochina, sertindolo o cisapride (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati condotti studi di interazione nei pazienti pediatrici trattati con ziprasidone ed altri medicinali.

Medicinali che agiscono sul SNC/Alcol

A causa degli effetti primari di ziprasidone, si deve fare attenzione quando il farmaco viene assunto insieme ad altri medicinali ad azione centrale ed agli alcolici.

Effetti di ziprasidone su altri medicinali

Uno studio *in vivo* con destrometorfano non ha evidenziato una marcata inibizione del CYP2D6 in corrispondenza di concentrazioni plasmatiche inferiori del 50% a quelle ottenute con la somministrazione di ziprasidone 40 mg due volte al giorno. I dati *in vitro* indicano che ziprasidone può essere un moderato inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4. Tuttavia è improbabile che ziprasidone possa modificare in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica dei medicinali metabolizzati da queste isoforme del citocromo P450.

Contraccettivi orali - La somministrazione di ziprasidone non ha comportato alterazioni significative della farmacocinetica dei componenti degli estrogeni (etinilestradiolo, un substrato del CYP3A4) o del progesterone.

Litio - La somministrazione concomitante di ziprasidone e litio non ha causato alterazioni della farmacocinetica del litio.

Poiché lo ziprasidone ed il litio sono associati ad alterazioni della conduzione cardiaca, la combinazione dei due medicinali può costituire un rischio di interazioni farmacodinamiche, incluse le aritmie, tuttavia, studi clinici controllati non hanno dimostrato un aumento del rischio clinico in seguito alla combinazione di ziprasidone e litio, rispetto all'uso del litio da solo.

I dati sulla somministrazione concomitante di ziprasidone e lo stabilizzatore dell'umore carbamazepina sono limitati.

L'interazione farmacocinetica tra ziprasidone e valproato è improbabile, a causa della mancanza di vie metaboliche comuni tra i due medicinali. In uno studio, la somministrazione concomitante nei pazienti di ziprasidone e valproato, ha mostrato che la concentrazione media di valproato era compresa nell'intervallo terapeutico, rispetto al valproato somministrato con placebo.

Effetti di altri medicinali su ziprasidone

Il ketoconazolo (400 mg/die), inibitore del CYP3A4, che inibisce anche la p-gp, ha aumentato le concentrazioni sieriche di ziprasidone in misura < 40%. Le concentrazioni sieriche di S-metil-diidroziprasidone e ziprasidone sulfossido, in corrispondenza del T_{max} previsto di ziprasidone, sono aumentate rispettivamente del 55% e dell'8%. Non è stato osservato un ulteriore prolungamento dell'intervallo QTc. E' improbabile che le alterazioni farmacocinetiche dovute alla somministrazione concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 possano avere un'importanza clinica e pertanto non è necessario un aggiustamento della dose. I dati *in vitro* e su animali suggeriscono che ziprasidone potrebbe essere un substrato della glicoproteina-P (P-gp). La rilevanza *in vivo* per gli esseri umani rimane non nota. Poiché ziprasidone è un substrato del CYP3A4 e l'induzione del CYP3A4 e P-gp è correlata, la somministrazione concomitante con induttori del CYP3A4 e P-gp come carbamazepina, rifampicina e l'Erba di San Giovanni (iperico), può causare la diminuzione delle concentrazioni di ziprasidone.

La terapia con carbamazepina (200 mg b.i.d. per 21 giorni) ha causato una riduzione di circa il 35% nell'esposizione a ziprasidone.

Antiacidi - La somministrazione di dosi multiple di antiacidi contenenti alluminio e magnesio o di cimetidina non ha alterato in maniera clinicamente significativa la farmacocinetica di ziprasidone a stomaco pieno.

Medicinali Serotoninergici

In casi isolati sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica associati dal punto di vista temporale all'uso terapeutico di ziprasidone in combinazione con medicinali serotoninergici come gli SSRI (vedere paragrafo 4.8). La sindrome serotoninergica può essere caratterizzata da insieme di segni e sintomi quali: confusione, agitazione, febbre, sudorazione, atassia, iperreflessia, mioclono e diarrea.

Legame proteico

Ziprasidone si lega ampiamente alle proteine plasmatiche. Il legame di ziprasidone alle proteine plasmatiche *in vitro* non è risultato alterato da warfarin o propranololo, due farmaci altamente legati alle proteine, né ziprasidone ha alterato il legame di questi farmaci nel plasma umano. Pertanto, la potenziale interazione di spiazzamento tra farmaci con ziprasidone è improbabile.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gli studi sulla tossicità riproduttiva hanno evidenziato effetti avversi a carico del processo riproduttivo ai dosaggi associati a tossicità materna e/o sedazione. Non sono stati riscontrati segni di teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi sulle donne in gravidanza. Pertanto, si deve consigliare alle donne in età fertile in trattamento con ziprasidone di fare uso di un adeguato metodo di contraccezione. Poiché l'esperienza clinica è limitata, si raccomanda di non somministrare ziprasidone durante la gravidanza a meno che i benefici previsti per la madre giustifichino i potenziali rischi per il feto.

Effetti di classe degli antipsicotici

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso ziprasidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio o disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati. Zeldox non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. In caso di interruzione del trattamento durante la gravidanza, la sospensione del medicinale non deve essere improvvisa.

Allattamento

Non è noto se ziprasidone venga escreto nel latte materno. Pertanto, le pazienti in trattamento con ziprasidone non dovranno allattare. Se il trattamento è necessario, l'allattamento deve essere sospeso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La somministrazione di ziprasidone può causare sonnolenza e può influenzare la capacità di guidare e di usare macchinari. I pazienti che abitualmente guidano veicoli o utilizzano macchinari devono essere adeguatamente informati.

4.8 Effetti indesiderati

Lo ziprasidone orale è stato somministrato negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1) a circa 6500 soggetti adulti. Le reazioni avverse al farmaco più comuni negli studi clinici sulla schizofrenia sono state insonnia, sonnolenza, cefalea e agitazione. Negli studi clinici sulla mania bipolare le reazioni avverse al farmaco più comuni sono state sedazione, cefalea e sonnolenza.

Nella tabella sottostante sono riportate le reazioni avverse da farmaco in base a studi clinici controllati sulla schizofrenia e sulla mania bipolare.

Tutte le reazioni avverse al farmaco sono elencate per classe e frequenza: *molto comune* ($\geq 1/10$); *comune* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *non comune* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); *raro* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); *molto raro* ($< 1/10.000$) e *non nota* (frequenza non valutabile dai dati disponibili).

Le reazioni avverse elencate di seguito possono anche essere associate alla malattia di base e/o all'impiego di farmaci concomitanti.

Classificazione e per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazione anafilattica	

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Rinite			
Patologie del sistema emolinfopoietico				Linfopenia, aumento del numero degli eosinofili	
Patologie endocrine			Iperprolattinemia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'appetito	Ipocalcemia	
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Mania, agitazione, ansia, irrequietezza	Attacchi di panico, incubi, nervosismo, sintomi depressivi, diminuzione della libido	Ipomania, bradifrenia, anorgasmia, appiattimento dell'affettività	
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea	Distonia, disturbi extrapiramidali, parkinsonismo, discinesia tardiva, discinesia, ipertonia, acatisia, tremori, capogiri, sedazione	Sincope, convulsioni da grande male, atassia, acinesia, sindrome delle gambe senza riposo, alterazione dell'andatura, scialorrea, parestesia, ipoestesia, disartria, alterazione dell'attenzione, ipersonnia, letargia	Sindrome maligna da neurolettici, sindrome serotoninergica, flaccidità del volto, paresi	
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, compromissione visiva	Crisi oculogira, fotofobia, occhio secco	Ambliopia, prurito oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, tinnitus, otalgia		
Patologie cardiache		Tachicardia	Palpitazioni	Torsione di punta	
Patologie vascolari		Ipertensione	Crisi ipertensive, ipotensione ortostatica, ipotensione	Ipertensione sistolica, ipertensione diastolica, pressione arteriosa instabile	Embolia venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			costrizione della gola, dispnea, dolore orofaringeo	Laringospasmo, singhiozzo	
Patologie gastrointestinali		Vomito, diarrea, nausea, costipazione, ipersecrezione salivare, bocca secca, dispepsia	Disfagia, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, fastidio addominale, disturbi alla lingua, flatulenza	Feci molli	

Classificazione e per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Orticaria, eruzione maculo-papulosa, acne, alopecia	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), psoriasi, angioedema, dermatite allergica, tumefazione del viso, eritema, eruzione papulare, irritazione della cute	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Rigidità muscolare	Torcicollo, spasmi muscolari, dolore agli arti, fastidio muscoloscheletrico, rigidità articolare	Trisma	
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria, disuria	Ritenzione urinaria enuresi	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				Sindrome da astinenza da farmaco neonatale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione sessuale maschile	Galattorrea, ginecomastia, amenorrea	Priapismo, aumento dell'erezione, disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, dolore, astenia, affaticamento	Fastidio al torace, sete	Sensazione di caldo	
Esami diagnostici		Diminuzione del peso, aumento del peso	Prolungamento dell'intervallo QT rilevato dell'elettrocardiogramma, test di funzionalità epatica anormali	Latticodeidrogenasi ematica aumentata	

Negli studi clinici a breve termine e a lungo termine con ziprasidone sulla schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza dei casi di convulsioni tonico-cloniche e di ipotensione è stata non comune e questi eventi si sono verificati in meno dell'1% dei pazienti trattati con ziprasidone.

Ziprasidone causa un prolungamento lieve-moderato e dose-correlato dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici sulla schizofrenia è stato osservato un incremento di 30-60 msec nel 12,3% (976/7941) dei tracciati ECG dei pazienti trattati con ziprasidone e nel 7,5% (73/975) dei tracciati ECG dei pazienti in trattamento con placebo. Un prolungamento >60 msec è stato osservato nell'1,6% (128/7941) e nell'1,2% (12/975) dei tracciati dei pazienti trattati rispettivamente con ziprasidone e placebo. L'incidenza

del prolungamento dell'intervallo QTc al di sopra di 500 msec è stato rilevato in 3 pazienti su un totale di 3266 pazienti (0,1%) trattati con ziprasidone ed in 1 paziente su un totale di 538 pazienti (0,2%) in trattamento con placebo. Dati sovrapponibili sono stati osservati negli studi clinici sulla mania bipolare.

Nel corso degli studi clinici sulla schizofrenia sulla terapia di mantenimento a lungo termine, i livelli di prolattina nei pazienti in trattamento con ziprasidone sono talvolta aumentati, ma nella maggior parte dei casi si sono normalizzati senza interrompere il trattamento. Inoltre, le possibili manifestazioni cliniche (p.es. ginecomastia e ingrossamento del seno) si sono verificate raramente.

Popolazione pediatrica e adolescenziale affetta da mania bipolare e adolescenti affetti da schizofrenia.

In uno studio controllato verso placebo sul disturbo bipolare (età 10 -17 anni), le reazioni avverse più frequenti (segnalate con una frequenza >10%) sono state sedazione, sonnolenza, cefalea, affaticamento, nausea e capogiri. In uno studio controllato verso placebo sulla schizofrenia (età 13-17 anni), le reazioni avverse più frequenti (segnalate con una frequenza >10%) sono state sonnolenza e disturbi extrapiramidali. La frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse in questi soggetti è stata generalmente simile a quella osservata nei soggetti adulti con disturbo bipolare o schizofrenia in trattamento con ziprasidone.

Negli studi clinici sul disturbo bipolare e sulla schizofrenia condotti in pazienti pediatrici, ziprasidone è stato associato ad un prolungamento dell'intervallo QT lieve-moderato, correlato alla dose, simile a quello osservato nella popolazione adulta. Convulsioni tonico-cloniche e ipotensione non sono state riportate negli studi clinici sui pazienti pediatrici con disturbo bipolare trattati con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con casi di sovradosaggio di ziprasidone è limitata. L'assunzione della massima dose singola accertata di ziprasidone orale è pari a 12.800 mg. In questo caso, sono stati segnalati sintomi extrapiramidali ed un intervallo QTc di 446 msec (senza conseguenze a livello cardiaco). In generale, i sintomi segnalati con maggiore frequenza a seguito di sovradosaggio sono sintomi extrapiramidali, sonnolenza, tremore ed ansia.

La possibilità di ottundimento, convulsioni o reazione distonica del capo e del collo in seguito a sovradosaggio può comportare un rischio di aspirazione con l'emesi indotta. Il monitoraggio cardiovascolare deve iniziare immediatamente ed includere il monitoraggio elettrocardiografico continuo per poter rilevare le eventuali aritmie. Non è disponibile un antidoto specifico per ziprasidone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici, derivati indolici, Codice ATC N05AE04.

Ziprasidone possiede un'elevata affinità per i recettori dopaminergici di tipo 2 (D₂) ed un'affinità notevolmente maggiore per i recettori serotoninergici di tipo 2_A (5HT_{2A}). Con la tomografia ad emissione di positroni (PET), 12 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 40 mg, è stato rilevato un blocco dei recettori maggiore dell'80 % per i recettori serotoninergici di tipo 2_A e superiore al 50% per i recettori dopaminergici di tipo D₂. Ziprasidone interagisce anche con i recettori serotoninergici 5HT_{2C}, 5HT_{1D} e 5HT_{1A} e la sua affinità per questi siti è uguale o maggiore a quella per i recettori D₂. Ziprasidone possiede un'affinità moderata per i trasportatori neuronali di serotonina e noradrenalina e per i recettori istaminici H₁ ed adrenergici α₁. Ziprasidone presenta un'affinità trascurabile per i recettori muscarinici M₁.

E' stato dimostrato che ziprasidone è un antagonista dei recettori serotoninergici di tipo 2_A (5HT_{2A}) e di quelli dopaminergici di tipo 2 (D₂). Si pensa che l'attività terapeutica sia in parte mediata da questa combinazione di attività antagoniste. Ziprasidone possiede anche una forte attività antagonista nei confronti dei recettori 5HT_{2C} e 5HT_{1D}, una forte attività agonista per il recettore 5HT_{1A} ed inibisce il reuptake neuronale di noradrenalina e serotonina.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Schizofrenia

In uno studio della durata di 52 settimane, ziprasidone si è dimostrato efficace nel mantenimento del miglioramento clinico nel corso del proseguimento della terapia in pazienti che hanno evidenziato una risposta iniziale al trattamento: non è stata rilevata una chiara evidenza di una correlazione dose-risposta tra i gruppi in trattamento con ziprasidone. In questo studio, che ha incluso pazienti con sintomi positivi e negativi l'efficacia di ziprasidone è stata dimostrata sia sui sintomi positivi sia su quelli negativi.

L'incidenza dell'aumento di peso corporeo, riportato come effetto avverso negli studi a breve termine (4-6 settimane) sulla schizofrenia, è stata bassa ed è stata identica nei pazienti trattati con ziprasidone ed in quelli trattati con placebo (in entrambi i casi 0,4%). Nel corso di uno studio controllato verso placebo della durata di 1 anno è stata osservata una perdita di peso media pari a 1-3 kg nei pazienti trattati con ziprasidone rispetto ad una perdita di peso media di 3 kg nei pazienti in trattamento con placebo.

In uno studio di confronto in doppio cieco sulla schizofrenia, sono stati valutati i parametri metabolici, tra cui il peso ed i livelli di insulina a digiuno, il colesterolo totale ed i trigliceridi e l'indice di resistenza all'insulina (IR). Nei pazienti in trattamento con ziprasidone non sono state osservate variazioni significative rispetto al basale per nessuno di questi parametri metabolici.

Risultati di uno studio di sicurezza post-marketing

Per determinare se l'effetto di ziprasidone sull'intervallo QTc sia associato ad un aumento del rischio di mortalità non correlata al suicidio è stato condotto uno studio randomizzato post-registrativo su 18.239 pazienti affetti da schizofrenia con un follow-up osservazionale di 1 anno. In questo studio, condotto in condizioni di normale pratica clinica, non sono state rilevate differenze nel tasso di mortalità complessiva non correlata al suicidio tra i pazienti in trattamento con ziprasidone e quelli trattati con olanzapina (end-point primario). Inoltre, lo studio non ha evidenziato differenze negli end-point secondari rappresentati dalla mortalità per tutte le cause, mortalità correlata al suicidio e mortalità dovuta a morte improvvisa; tuttavia nel gruppo in trattamento con ziprasidone è stata riscontrata un'incidenza di mortalità cardiovascolare non statisticamente superiore. Nel gruppo in trattamento con ziprasidone è stata osservata anche un'incidenza superiore statisticamente significativa delle ospedalizzazioni per tutte le cause, principalmente correlata alla differenza nel numero di ricoveri psichiatrici.

Mania bipolare

L'efficacia dello ziprasidone nel trattamento della mania negli adulti è stata stabilita in due studi in doppio cieco controllati verso placebo della durata di 3 settimane che hanno confrontato ziprasidone con placebo ed in uno studio in doppio cieco della durata di 12 settimane che ha confrontato ziprasidone con aloperidolo e placebo. Questi studi hanno incluso circa 850 pazienti che hanno risposto ai criteri del DSM-IV per il disturbo bipolare di tipo I con un episodio acuto maniaco o misto, in presenza e in assenza di manifestazioni psicotiche. La presenza al basale di tratti psicotici nell'ambito degli studi era di 49,7%, 34,7% o 34,9%. L'efficacia è stata valutata utilizzando la Mania Rating Scale (MRS). La scala per la Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) è stata in questi studi una variabile di efficacia co-primaria oppure una variabile di efficacia chiave secondaria. Il trattamento con ziprasidone (40-80 mg BID, dose media giornaliera 120 mg) ha causato un miglioramento statisticamente significativo di entrambe le scale MRS e CGI-S all'ultima visita (3 settimane) rispetto al placebo. Nello studio a 12 settimane, il trattamento con aloperidolo (dose media giornaliera 16 mg) ha determinato riduzioni significativamente superiori dei punteggi alla scala MRS rispetto a ziprasidone (dose media giornaliera 121 mg). Ziprasidone ha dimostrato un'efficacia paragonabile a quella di aloperidolo in termini di proporzione di pazienti che hanno mantenuto una risposta al trattamento dalla 3^a alla 12^a settimana.

L'efficacia di ziprasidone nel trattamento del Disturbo Bipolare di tipo I in pazienti pediatriche (età 10-17 anni) è stata valutata in uno studio controllato verso placebo della durata di 4 settimane (n=237) condotto su pazienti ospedalizzati o ambulatoriali che rientravano nei criteri del DSM IV per episodi del disturbo bipolare di tipo I maniacale o misto, con o senza componenti psicotiche, e con un punteggio alla scala Y-MRS ≥ 17 al basale. Questo studio in doppio cieco, controllato verso placebo ha messo a confronto lo ziprasidone orale somministrato a dosi flessibili (80-160 mg/die (40-80 mg BID) in due dosi separate nei pazienti con peso corporeo ≥ 45 kg; 40-80 mg/die (20-40 mg BID) nei pazienti di peso corporeo < 45 Kg) con il placebo. Lo ziprasidone è stato somministrato in singola dose da 20 mg il primo giorno, seguito da una titolazione nell'arco di 1-2 settimane, con la somministrazione di due dosi giornaliere, ad un target posologico di 120-160 mg/die per i pazienti di peso corporeo ≥ 45 kg, oppure 60-80 mg/die per i pazienti con peso corporeo < 45 kg. È stato consentito l'impiego di una posologia asimmetrica, con dosi al mattino inferiori di 20 mg o 40 mg rispetto alle dosi serali. Ziprasidone si è dimostrato superiore al placebo nella variazione del punteggio totale alla scala Y-MRS dal basale alla 4^a settimana di trattamento. In questo studio clinico, le dosi medie giornaliere sono state di 119 mg e 69 mg nei pazienti rispettivamente di peso corporeo ≥ 45 kg e < 45 kg.

La sicurezza di ziprasidone è stata valutata in 267 pazienti pediatriche (età 10-17 anni) arruolati in studi clinici con dosi multiple sulla mania bipolare; un totale di 82 pazienti pediatriche con Disturbo Bipolare di tipo I sono stati trattati con ziprasidone orale per almeno 180 giorni.

Nell'ambito di uno studio di 4 settimane su pazienti pediatriche (10-17 anni) affetti da mania bipolare, non sono state osservate differenze tra i pazienti trattati con ziprasidone e quelli del gruppo placebo, nella variazione media rispetto al basale dei seguenti parametri: peso corporeo, livelli di glucosio a digiuno, colesterolo totale, colesterolo LDL o trigliceridi.

Non sono stati condotti studi clinici a lungo termine in doppio cieco per valutare l'efficacia e la tollerabilità di ziprasidone nei bambini e negli adolescenti.

Non sono stati condotti studi clinici a lungo termine per valutare l'efficacia di ziprasidone nella prevenzione delle ricadute di sintomi maniaco-depressivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dosi multiple di ziprasidone assunto con il cibo, le concentrazioni di picco sieriche si raggiungono generalmente entro 6-8 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta di una dose da 20 mg somministrata con il cibo è pari al 60%. Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che la biodisponibilità di ziprasidone aumenta fino al 100% in presenza di cibo. Pertanto, si raccomanda che ziprasidone venga assunto con il cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 1,1 l/kg. Ziprasidone si lega alle proteine plasmatiche sieriche per oltre il 99%.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita media terminale di ziprasidone dopo somministrazione orale è pari a 6,6 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto nell'arco di 1-3 giorni. La clearance media di ziprasidone somministrato per via endovenosa è di 5 ml/min/kg. Circa il 20% della dose viene escreta nelle urine e circa il 66% viene eliminato nelle feci.

Ziprasidone presenta una cinetica lineare in rapporto all'intervallo posologico terapeutico di 40-80 mg somministrati due volte al giorno con il cibo.

Ziprasidone viene ampiamente metabolizzato dopo somministrazione orale e solo una piccola percentuale viene escreta nelle urine ($< 1\%$) o nelle feci ($< 4\%$) sotto forma di ziprasidone immodificato. Ziprasidone viene eliminato principalmente attraverso tre ipotizzate vie metaboliche che portano alla formazione di quattro principali metaboliti in circolo: benzisotiazol-piperazina (BITP) sulfossido, BITP sulfone,

ziprasidone sulfossido e S-metil-diidroziprasidone. Ziprasidone immodificato rappresenta circa il 44% della concentrazione sierica totale correlata al farmaco.

Ziprasidone viene metabolizzato principalmente attraverso due vie: mediante riduzione e metilazione con formazione di S-metil-diidroziprasidone, che rappresenta circa i due terzi del metabolismo, e mediante metabolismo ossidativo per il restante terzo. Gli studi *in vitro* che utilizzano frazioni subcellulari epatiche umane indicano che l'S-metil-diidroziprasidone viene generato in due fasi. Questi studi indicano che la prima tappa è mediata principalmente dalla riduzione chimica del glutatione e dalla riduzione enzimatica da parte dell'aldeide ossidasi. La seconda tappa è la metilazione mediata dalla tiolo metiltransferasi. Gli studi *in vitro* suggeriscono che il CYP3A4 è il principale citocromo P450 che catalizza il metabolismo ossidativo di ziprasidone, con un potenziale minore contributo del CYP1A2.

Quando testati *in vitro*, ziprasidone e i metaboliti S-metil-diidroziprasidone e ziprasidone sulfossido presentano alcune proprietà comuni che possono portare ad ipotizzare un prolungamento dell'intervallo QTc. Il metabolita S-metil-diidroziprasidone viene eliminato principalmente nelle feci attraverso l'escrezione biliare, con un contributo minimo del metabolismo catalizzato dal CYP3A4. Lo ziprasidone sulfossido viene eliminato attraverso l'escrezione renale e mediante il metabolismo secondario catalizzato dal CYP3A4.

Popolazioni particolari di pazienti

Lo screening farmacocinetico dei pazienti non ha rilevato alcuna differenza farmacocinetica significativa tra fumatori e non fumatori.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di ziprasidone tra soggetti di diversa età o sesso. La farmacocinetica di ziprasidone nei pazienti pediatrici di età 10-17 anni è stata simile a quella rilevata nei pazienti adulti dopo correzione delle differenze del peso corporeo.

In accordo al fatto che la clearance renale contribuisce in maniera esigua alla clearance totale, non è stato osservato un aumento dell'esposizione a ziprasidone quando somministrato in soggetti con diversi gradi di funzionalità renale. L'esposizione in soggetti con compromissione lieve (clearance della creatinina 30-60 ml/min), moderata (clearance della creatinina 10-29 ml/min) e grave (tale da richiedere l'emodialisi) è stata pari al 146 %, 87 % e 75 % di quella rilevata in soggetti sani (clearance della creatinina > 70 ml/min) a seguito di somministrazione orale di 20 mg BID per sette giorni. Non è noto se le concentrazioni sieriche dei metaboliti aumentino in questi pazienti.

Nei pazienti con compromissione epatica lieve-moderata (Punteggio Child-Pugh A o B) causata da cirrosi, è stato riscontrato un incremento del 30% delle concentrazioni sieriche dopo somministrazione orale ed un prolungamento di circa 2 ore dell'emivita terminale rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani. Non si conosce l'effetto della malattia epatica sulle concentrazioni sieriche dei metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo come dimostrato dagli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogeno. Negli studi sulla riproduzione condotti in ratti e conigli, la somministrazione di ziprasidone non ha mostrato evidenze di teratogenicità. Gli eventi avversi a carico della fertilità e la riduzione del peso corporeo dei piccoli sono stati osservati con dosi che causano tossicità materna, come ad esempio una riduzione dell'aumento di peso. L'aumento della mortalità perinatale e la riduzione dello sviluppo funzionale della prole si sono verificati in corrispondenza di concentrazioni plasmatiche materne ritenute simili per estrapolazione alle massime concentrazioni raggiunte nell'uomo con l'impiego di dosi terapeutiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Parte interna:

Lattosio monoidrato

Amido di mais pregelatinizzato
Magnesio stearato

Opercoli:

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Sodio laurilsolfato (sodio dodecilsolfato)
Indaco carminio (E132) (solo nelle capsule da 20 mg, 40 mg, 80 mg)

Inchiostro:

Shellac
Alcol etilico anidro
Alcol isopropilico
Alcol n-butilico
Glicole propilenico
Acqua depurata
Ammonio idrossido
Potassio idrossido
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister

Le capsule di ziprasidone sono confezionate in blister di alluminio PVC/PA con foglio di copertura in alluminio, in astucci da 14, 20, 30, 50, 56, 60 o 100 capsule.

Flaconi

Le capsule di ziprasidone sono confezionate in flaconi HDPE contenenti 100 capsule dotati di un essiccante con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino. Può essere utilizzata una chiusura a tenuta ad induzione di calore (in tal caso sprovvista di essiccante).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PFIZER ITALIA S.r.l., Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zeldox 20 mgBlister alluminio PVC/PA con foglio di copertura in alluminio

14 capsule rigide AIC n.: 034935344
20 capsule rigide AIC n.: 034935357
30 capsule rigide AIC n.: 034935369
50 capsule rigide AIC n.: 034935371
56 capsule rigide AIC n.: 034935383
60 capsule rigide AIC n.: 034935395
100 capsule rigide AIC n.: 034935407

Flaconi HDPE con chiusura a tenuta ad induzione di calore

100 capsule rigide AIC n.: 034935419

Flaconi HDPE con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino

100 capsule rigide AIC n.: 034935421

Zeldox 40 mgBlister alluminio PVC/PA con foglio di copertura in alluminio

14 capsule rigide AIC n.: 034935433
20 capsule rigide AIC n.: 034935445
30 capsule rigide AIC n.: 034935458
50 capsule rigide AIC n.: 034935460
56 capsule rigide AIC n.: 034935472
60 capsule rigide AIC n.: 034935484
100 capsule rigide AIC n.: 034935496

Flaconi HDPE con chiusura a tenuta ad induzione di calore

100 capsule rigide AIC n.: 034935508

Flaconi HDPE con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino

100 capsule rigide AIC n.: 034935510

Zeldox 60 mgBlister alluminio PVC/PA con foglio di copertura in alluminio

14 capsule rigide AIC n.: 034935522
20 capsule rigide AIC n.: 034935534
30 capsule rigide AIC n.: 034935546
50 capsule rigide AIC n.: 034935559
56 capsule rigide AIC n.: 034935561
60 capsule rigide AIC n.: 034935573
100 capsule rigide AIC n.: 034935585

Flaconi HDPE con chiusura a tenuta ad induzione di calore

100 capsule rigide AIC n.: 034935597

Flaconi HDPE con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino

100 capsule rigide AIC n.: 034935609

Zeldox 80 mgBlister alluminio PVC/PA con foglio di copertura in alluminio

14 capsule rigide AIC n.: 034935611
20 capsule rigide AIC n.: 034935623
30 capsule rigide AIC n.: 034935635
50 capsule rigide AIC n.: 034935647
56 capsule rigide AIC n.: 034935650

60 capsule rigide AIC n.: 034935662
100 capsule rigide AIC n.: 034935674

Flaconi HDPE con chiusura a tenuta ad induzione di calore

100 capsule rigide AIC n.: 034935686

Flaconi HDPE con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino

100 capsule rigide AIC n.: 034935698

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2008

Data del rinnovo più recente: 01 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZELDOX 20 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene ziprasidone mesilato corrispondente a 20 mg di ziprasidone. Dopo ricostituzione, 1 ml di soluzione iniettabile contiene 20 mg di ziprasidone.

Eccipienti con effetti noti: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (20 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente senza sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e Solvente per soluzione iniettabile.

Polvere bianca-biancastra.

Solvente chiaro incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ziprasidone polvere e solvente per soluzione iniettabile è indicato per il controllo rapido dell'agitazione in pazienti affetti da schizofrenia, quando la terapia orale non è adeguata, per un trattamento della durata massima di 3 giorni consecutivi.

Non appena clinicamente adeguato, il trattamento con ziprasidone polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere interrotto e si dovrà avviare il trattamento con ziprasidone orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per esclusivo uso intramuscolare.

La somministrazione endovenosa deve essere evitata.

Il trattamento con la formulazione intramuscolare deve essere utilizzato solo nei pazienti per i quali il trattamento con una formulazione orale non è ritenuto adeguato.

Adulti

La dose raccomandata è di 10 mg da somministrare al bisogno fino alla dose massima di 40 mg/die. Dosi di 10 mg possono essere somministrate ogni 2 ore. Alcuni pazienti possono avere bisogno di una dose iniziale di 20 mg, che può essere seguita da un'ulteriore dose di 10 mg dopo 4 ore. Successivamente, potranno essere somministrate dosi da 10 mg ogni 2 ore fino ad un massimo di 40 mg/die. La somministrazione intramuscolare di ziprasidone per più di 3 giorni consecutivi non è stata studiata.

Quando è indicata una terapia a lungo termine, appena possibile le capsule di ziprasidone cloridrato, fino ad un massimo di 80 mg due volte al giorno, dovranno sostituire la somministrazione intramuscolare.

Anziani

L'esperienza clinica con il trattamento per via intramuscolare nei pazienti anziani (> 65 anni) è limitata. Il trattamento intramuscolare non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4.).

Pazienti con compromissione renale

Ziprasidone intramuscolare deve essere impiegato con cautela nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica, devono essere presi in considerazione dosi più basse (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Prolungamento accertato dell'intervallo QT. Sindrome congenita del QT lungo. Recente infarto acuto del miocardio. Scompenso cardiaco. Aritmie trattate con medicinali antiaritmici di classe IA e III.

Trattamento concomitante con medicinali che prolungano l'intervallo QT, come antiaritmici di Classe IA e III, arsenico triossido, alofantrina, levometadil acetato, mesoridazina, tioridazina, pimozide, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, dolasetron mesilato, meflochina, sertindolo o cisapride (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Intervallo QT

Ziprasidone causa un prolungamento lieve-moderato dell'intervallo QT correlato alla dose (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Ziprasidone non deve essere somministrato insieme ai medicinali che notoriamente causano un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Si consiglia cautela in pazienti con bradicardia significativa. Gli squilibri elettrolitici, come ipopotassiemia e ipomagnesiemia, aumentano il rischio di aritmie maligne e quindi devono essere corretti prima di avviare il trattamento con ziprasidone. Prima di iniziare il trattamento con ziprasidone in pazienti con malattie cardiache stabili si raccomanda di effettuare un controllo ECG.

Se si verificano sintomi cardiaci come palpitazioni, vertigini, sincope o convulsioni, si deve prendere in considerazione la possibilità di un'aritmia cardiaca maligna e deve essere effettuata una valutazione cardiaca, incluso un ECG. Se l'intervallo QTc è > 500 msec, allora si raccomanda di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Nella fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati rari episodi di torsione di punta in pazienti con molteplici fattori di rischio confondenti che assumevano ziprasidone.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ziprasidone per via intramuscolare non sono state valutate nei pazienti pediatrici e negli adolescenti.

Anziani (età >65 anni)

I pazienti anziani non sono stati inclusi negli studi clinici in numero sufficiente. Pertanto, non è possibile fornire raccomandazioni sulla posologia da utilizzare e in questi pazienti il trattamento intramuscolare non è raccomandato.

Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)

La Sindrome Maligna da Neurolettici è una sindrome rara ma potenzialmente fatale che è stata segnalata in associazione ai medicinali antipsicotici, incluso ziprasidone. Il trattamento della Sindrome Maligna da Neurolettici deve includere la sospensione immediata di tutti i medicinali antipsicotici.

Reazioni avverse cutanee gravi

Sono state segnalate reazioni da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS *Drug Reaction with Eosynophilia and Systemic Symptoms*) associate all'esposizione a ziprasidone. La sindrome DRESS consiste nella combinazione di tre o più dei seguenti sintomi: reazione cutanea (ad esempio, rash cutaneo o dermatite esfoliativa), eosinofilia, febbre, linfadenopatia e una o più complicazioni sistemiche, come epatite, nefrite, polmonite, miocardite e pericardite.

Sono state segnalate altre reazioni avverse cutanee gravi associate all'esposizione a ziprasidone, come la sindrome Stevens-Johnson.

Le reazioni avverse cutanee gravi sono talvolta fatali. Interrompere l'uso di ziprasidone se si verificano reazioni avverse cutanee gravi.

Malattie cardiovascolari

I pazienti con malattie cardiovascolari non sono stati inclusi negli studi clinici in numero sufficiente. Pertanto, la sicurezza d'uso di ziprasidone intramuscolare in questi pazienti non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.3).

Pressione sanguigna

Capogiri, tachicardia ed ipotensione posturale non sono insoliti nei pazienti trattati con ziprasidone intramuscolare. Sono stati segnalati anche casi singoli di ipertensione. Si dovrà quindi prestare attenzione, soprattutto nei pazienti ambulatoriali.

Discinesia tardiva

Dopo trattamento a lungo termine ziprasidone può potenzialmente causare discinesia tardiva e altre sindromi extrapiramidali tardive. Se compaiono segni o sintomi di discinesia tardiva deve essere considerata una riduzione del dosaggio o una interruzione del trattamento con ziprasidone.

Convulsioni

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con anamnesi di convulsioni.

Compromissione della funzionalità epatica

L'esperienza sui pazienti con grave insufficienza epatica è limitata e pertanto ziprasidone deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari in pazienti affetti da demenza

Negli studi clinici randomizzati controllati verso placebo in pazienti affetti da demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. Il meccanismo di questo aumento di rischio non è noto. Un aumento di rischio non può essere escluso per altri farmaci antipsicotici o per altre popolazioni di pazienti. Zeldox deve essere usato con cautela in pazienti che presentano fattori di rischio per l'ictus.

Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da demenza

I dati ottenuti da due grandi studi osservazionali hanno evidenziato un piccolo aumento del rischio di decesso negli anziani affetti da demenza in trattamento con antipsicotici rispetto a pazienti non trattati. Non vi sono dati sufficienti per dare una stima esatta della grandezza precisa di tale rischio e la causa dell'aumento del rischio non è nota.

Zeldox non è autorizzato per il trattamento dei pazienti anziani con disturbi del comportamento correlati a demenza.

Tromboembolismo venoso

Con l'uso di farmaci antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV). Prima e durante il trattamento con ziprasidone devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio di TEV e devono essere adottate misure di prevenzione poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso sviluppano fattori di rischio di tromboembolismo venoso,

Priapismo

Con l'uso di farmaci antipsicotici, compreso ziprasidone, sono stati riportati casi di priapismo. Questa reazione avversa, come con altri farmaci antipsicotici, non è sembrata essere dose-dipendente e non è risultata correlata alla durata del trattamento.

Report di mortalità post commercializzazione:

Come con altri antipsicotici intramuscolari, sono stati riportati casi fatali con l'uso di ziprasidone intramuscolare in pazienti con fattori di rischio confondenti multipli. Ziprasidone intramuscolare deve essere utilizzato con cautela sebbene non sia stata stabilita una relazione causale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra ziprasidone ed altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di ziprasidone e questi medicinali; pertanto, ziprasidone non deve essere somministrato in associazione ai farmaci che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di Classe IA e III, arsenico triossido, alofantrina, levometadil acetato, mesoridazina, tioridazina, pimozide, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, dolasetron mesilato, meflochina, sertindolo o cisapride (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali che agiscono sul SNC/Alcol

A causa degli effetti primari di ziprasidone, si deve fare attenzione quando il farmaco viene assunto insieme ad altri medicinali ad azione centrale ed agli alcolici.

Effetti di ziprasidone su altri medicinali

Tutti gli studi di interazione sono stati condotti con ziprasidone orale.

Uno studio *in vivo* con destrometorfano non ha evidenziato una marcata inibizione del CYP2D6 in corrispondenza di concentrazioni plasmatiche inferiori del 50% a quelle ottenute con la somministrazione di ziprasidone 40 mg due volte al giorno. I dati *in vitro* indicano che ziprasidone può essere un moderato inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4. Tuttavia è improbabile che ziprasidone possa modificare in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica dei medicinali metabolizzati da queste isoforme del citocromo P450.

Contraccettivi orali - La somministrazione di ziprasidone non ha comportato alterazioni significative della farmacocinetica dei componenti degli estrogeni (etinilestradiolo, un substrato del CYP3A4) o del progesterone.

Litio - La somministrazione concomitante di ziprasidone e litio non ha causato alterazioni della farmacocinetica del litio.

Effetti di altri medicinali su ziprasidone

Il ketoconazolo (400 mg/die), inibitore del CYP3A4, ha aumentato le concentrazioni sieriche di ziprasidone in misura < 40%. Le concentrazioni sieriche di S-metil-diidroziprasidone e ziprasidone sulfossido, in corrispondenza del T_{max} previsto di ziprasidone, sono aumentate rispettivamente del 55% e dell'8%. Non è stato osservato un ulteriore prolungamento dell'intervallo QTc. È improbabile che le alterazioni farmacocinetiche dovute alla somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 possano avere un'importanza clinica e pertanto non è necessario un aggiustamento della dose.

La terapia con carbamazepina (200 mg b.i.d. per 21 giorni) ha causato una riduzione di circa il 35% nell'esposizione a ziprasidone.

Antiacidi - La somministrazione di dosi multiple di antiacidi contenenti alluminio e magnesio o di cimetidina non ha alterato in maniera clinicamente significativa la farmacocinetica di ziprasidone a stomaco pieno.

Medicinali Serotoninergici

In casi isolati sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica associati dal punto di vista temporale all'uso terapeutico di ziprasidone in combinazione con medicinali serotoninergici come gli SSRI (vedere paragrafo 4.8). La sindrome serotoninergica può essere caratterizzata da: confusione, agitazione, febbre, sudorazione, atassia, iperreflessia, mioclono e diarrea.

Legame proteico

Ziprasidone si lega ampiamente alle proteine plasmatiche. Il legame di ziprasidone alle proteine plasmatiche in vitro non è risultato alterato da warfarin o propranololo, due farmaci altamente legati alle proteine, né ziprasidone ha alterato il legame di questi farmaci nel plasma umano. Pertanto, la potenziale interazione di spiazzamento tra farmaci con ziprasidone è improbabile.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gli studi sulla tossicità riproduttiva hanno evidenziato effetti avversi a carico del processo riproduttivo ai dosaggi associati a tossicità materna e/o sedazione. Non sono stati riscontrati segni di teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi sulle donne in gravidanza. Pertanto, si deve consigliare alle donne in età fertile in trattamento con ziprasidone di fare uso di un adeguato metodo contraccettivo. Poiché l'esperienza clinica è limitata, si raccomanda di non somministrare ziprasidone durante la gravidanza a meno che i benefici previsti per la madre giustifichino i potenziali rischi per il feto.

Effetti di classe degli antipsicotici

I neonati esposti agli antipsicotici durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio o disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Allattamento

Non è noto se ziprasidone venga escreto nel latte materno. Pertanto, le pazienti in trattamento con ziprasidone non dovranno allattare. Se il trattamento è necessario, l'allattamento dovrà essere sospeso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La somministrazione di ziprasidone può causare sonnolenza e può influenzare la capacità di guidare e di usare macchinari. I pazienti che abitualmente guidano veicoli o utilizzano macchinari devono essere adeguatamente informati.

4.8 Effetti indesiderati

Ziprasidone intramuscolare

Nella tabella sottostante sono riportati gli eventi avversi per i quali è stata stabilita una correlazione possibile, probabile o sconosciuta con ziprasidone nel corso di studi clinici di fase 2/3. Le reazioni avverse più comuni sono state nausea, sedazione, capogiri, dolore nel sito di iniezione, cefalea e sonnolenza.

Tutte le reazioni avverse sono elencate per classe e frequenza: (molto comune $\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ < $1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, < $1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, < 1.000); molto raro (< $1/10.000$) e non nota (frequenza non valutabile dai dati disponibili).

Le reazioni avverse elencate di seguito possono anche essere associate alla malattia di base e/o all'impiego di medicinali concomitanti.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, < $1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, < $1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, < $1/1.000$	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Diminuzione dell'appetito		
Disturbi psichiatrici		Agitazione, insonnia	Mania, disturbo psicotico, comportamento antisociale, tic		Ipomania
Patologie del sistema nervoso		Distonia, disturbi extrapiramidali, acatisia, tremori, sonnolenza, cefalea, capogiri, sedazione	Sincope, discinesia, parkinsonismo, rigidità a ruota dentata, disartria, disprassia, capogiro posturale		Sindrome maligna da neurolettici, sindrome serotoninergica, flaccidità del volto, discinesia tardiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini		
Patologie cardiache		Tachicardia	Bradicardia		Torsione di punta
Patologie vascolari		Ipertensione, ipotensione	Ipotensione ortostatica, arrossamento		Embolia venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Laringospasmo		
Patologie gastrointestinali		Vomito, nausea, costipazione, bocca secca	Diarrea, feci molli	Disfagia	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, eruzione cutanea		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Rigidità muscolare			
Patologie renali e urinarie				Disuria, incontinenza urinaria	Enuresi
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					Sindrome da astinenza da farmaco neonatale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Priapismo		Galattorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, dolore in sede di iniezione, bruciore in sede di iniezione, affaticamento	Sindrome da astinenza da farmaco, sindrome simil-influenzale, fastidio in sede di iniezione, irritazione in sede di iniezione		
Esami diagnostici			Diminuzione della pressione arteriosa, aumento degli enzimi epatici		

Gli eventi avversi cardiovascolari più comuni segnalati con ziprasidone intramuscolare nel corso degli studi clinici con dosi fisse sono stati: capogiri (10 mg – 11%, 20 mg – 12%), tachicardia (10 mg – 4%, 20 mg – 4%) e capogiri posturali (10 mg – 2%, 20 mg – 2%), ipotensione ortostatica (20 mg – 5%) e ipotensione (10 mg - 2%).

Nel corso degli studi clinici registrativi con ziprasidone intramuscolare somministrato a dosi fisse sono stati riportati casi di aumento della pressione e di ipertensione nel 2,2% dei pazienti trattati con 10 mg e un aumento della pressione è stato osservato nel 2,8% dei pazienti trattati con 20 mg.

Negli studi clinici a breve termine e a lungo termine con ziprasidone sulla schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza dei casi di convulsioni tonico-cloniche e di ipotensione è stata non comune e questi eventi si sono verificati in meno dell'1% dei pazienti trattati con ziprasidone.

Ziprasidone causa un prolungamento lieve-moderato e dose correlato dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici sulla schizofrenia è stato osservato un incremento di 30-60 msec nel 12,3% (976/7941) dei tracciati ECG relativi ai pazienti in trattamento con ziprasidone e nel 7,5% (73/975) dei tracciati ECG dei pazienti in trattamento con placebo. Un prolungamento >60 msec è stato osservato nell'1,6% (128/7941) e nell'1,2% (12/975) dei tracciati dei pazienti trattati rispettivamente con ziprasidone e

placebo. L'incidenza del prolungamento dell'intervallo QTc > 500 msec si è verificato in 3 pazienti su un totale di 3266 pazienti (0,1%) trattati con ziprasidone e in 1 paziente su un totale di 538 pazienti (0,2%) in trattamento con placebo. Dati sovrapponibili sono stati osservati negli studi clinici sulla mania bipolare.

Nel corso degli studi clinici sulla schizofrenia sulla terapia di mantenimento a lungo termine, i livelli di prolattina nei pazienti in trattamento con ziprasidone sono talvolta aumentati, ma nella maggior parte dei casi si sono normalizzati senza interrompere il trattamento. Inoltre, le possibili manifestazioni cliniche (p.es. ginecomastia e ingrossamento del seno) si sono verificate solo raramente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con casi di sovradosaggio di ziprasidone è limitata. L'assunzione della massima dose singola accertata di ziprasidone orale è pari a 12.800 mg. In questo caso, sono stati segnalati sintomi extrapiramidali ed un intervallo QTc di 446 msec (senza conseguenze a livello cardiaco). In generale, i sintomi segnalati con maggiore frequenza a seguito di sovradosaggio sono sintomi extrapiramidali, sonnolenza, tremore ed ansia.

La possibilità di ottundimento, convulsioni o reazione distonica del capo e del collo in seguito a sovradosaggio può comportare un rischio di aspirazione con l'emesi indotta. Il monitoraggio cardiovascolare deve iniziare immediatamente ed includere il monitoraggio elettrocardiografico continuo per poter rilevare le eventuali aritmie. Non è disponibile un antidoto specifico per ziprasidone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici, derivati indolici, Codice ATC N05AE04

Ziprasidone possiede un'elevata affinità per i recettori dopaminergici di tipo 2 (D₂) ed un'affinità notevolmente maggiore per i recettori serotoninergici di tipo 2_A (5HT_{2A}). Con la tomografia ad emissione di positroni (PET), 12 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 40 mg, è stato rilevato un blocco dei recettori maggiore dell'80% per i recettori serotoninergici di tipo 2_A e superiore al 50% per i recettori dopaminergici di tipo D₂. Ziprasidone interagisce anche con i recettori serotoninergici 5HT_{2C}, 5HT_{1D} e 5HT_{1A} e la sua affinità per questi siti è uguale o maggiore a quella per i recettori D₂. Ziprasidone possiede un'affinità moderata per i trasportatori neuronali di serotonina e noradrenalina e per i recettori istaminici H₁ ed adrenergici α₁. Ziprasidone presenta un'affinità trascurabile per i recettori muscarinici M₁.

È stato dimostrato che ziprasidone è un antagonista dei recettori serotoninergici di tipo 2_A (5HT_{2A}) e di quelli dopaminergici di tipo 2 (D₂). Si pensa che l'attività antipsicotica sia in parte mediata da questa combinazione di attività antagoniste. Ziprasidone possiede anche una forte attività antagonista nei confronti dei recettori 5HT_{2C} e 5HT_{1D}, una forte attività agonista per il recettore 5HT_{1A} ed inibisce il reuptake neuronale di noradrenalina e serotonina.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Gli studi clinici hanno dimostrato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione intramuscolare di ziprasidone e del proseguimento della terapia per via orale.

Risultati di uno studio di sicurezza post-marketing

Per determinare se l'effetto di ziprasidone sull'intervallo QTc sia associato ad un aumento del rischio di mortalità non correlata al suicidio è stato condotto uno studio randomizzato post-registrativo su 18.239 pazienti affetti da schizofrenia con un follow-up osservazionale di 1 anno. In questo studio, condotto in condizioni di normale pratica clinica, non sono state rilevate differenze nel tasso di mortalità complessiva non correlata al suicidio tra i pazienti in trattamento con ziprasidone e quelli trattati con olanzapina (end-point primario). Inoltre, lo studio non ha evidenziato differenze negli end-point secondari rappresentati dalla mortalità per tutte le cause, mortalità correlata al suicidio e mortalità dovuta a morte improvvisa; tuttavia nel gruppo in trattamento con ziprasidone è stata riscontrata un'incidenza di mortalità cardiovascolare non statisticamente superiore. Nel gruppo in trattamento con ziprasidone è stata osservata anche un'incidenza superiore statisticamente significativa delle ospedalizzazioni per tutte le cause, principalmente correlata alla differenza nel numero di ricoveri psichiatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di ziprasidone somministrato per via intramuscolare è del 100%. Dopo somministrazione intramuscolare di dosi singole, le concentrazioni di picco sierico si raggiungono generalmente entro circa 30-60 minuti dalla somministrazione. L'esposizione al farmaco aumenta in modo proporzionale alla dose e dopo 3 giorni di somministrazione intramuscolare si osserva un accumulo minimo del farmaco.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 1,1 l/kg. Ziprasidone si lega alle proteine plasmatiche sieriche per oltre il 99%.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita media terminale al terzo giorno di trattamento varia da 8 a 10 ore.

L'emivita media terminale di ziprasidone dopo somministrazione endovenosa è di 6 ore. La clearance media di ziprasidone somministrato per via endovenosa è di 5 ml/min/kg. Circa il 20% della dose viene escreta nelle urine e circa il 66% viene eliminato nelle feci.

Ziprasidone viene ampiamente metabolizzato dopo somministrazione orale e solo una piccola percentuale viene escreta nelle urine (<1%) o nelle feci (<4%) sotto forma di farmaco immodificato. Ziprasidone viene eliminato principalmente attraverso tre ipotizzate vie metaboliche che portano alla formazione di quattro principali metaboliti in circolo: benzisotiazol-piperazina (BITP) sulfossido, BITP sulfone, ziprasidone sulfossido e S-metil-diidroziprasidone. Ziprasidone immodificato rappresenta circa il 44% della concentrazione sierica totale correlata al farmaco.

Ziprasidone viene metabolizzato principalmente attraverso due vie: mediante riduzione e metilazione con formazione di S-metil-diidroziprasidone, che rappresenta circa i due terzi del metabolismo, e mediante metabolismo ossidativo per il restante terzo. Gli studi *in vitro* che utilizzano frazioni subcellulari epatiche umane indicano che l'S-metil-diidroziprasidone viene generato in due fasi. Questi studi indicano che la prima tappa è mediata principalmente dalla riduzione chimica del glutatione e dalla riduzione enzimatica da parte dell'aldeide ossidasi. La seconda tappa è la metilazione mediata dalla tiolo metiltransferasi. Gli studi *in vitro* suggeriscono che il CYP3A4 è il principale citocromo P450 che catalizza il metabolismo ossidativo di ziprasidone, con un potenziale minore contributo del CYP1A2.

Quando testati *in vitro*, ziprasidone e i metaboliti S-metil-diidroziprasidone e ziprasidone sulfossido presentano alcune proprietà in comune che possono portare ad ipotizzare un prolungamento dell'intervallo QTc.

Il metabolita S-metil-diidroziprasidone viene eliminato principalmente nelle feci, presumibilmente attraverso l'escrezione biliare, con un contributo minimo del metabolismo catalizzato dal CYP3A4. Lo ziprasidone sulfossido viene eliminato attraverso l'escrezione renale e dal metabolismo secondario catalizzato dal CYP3A4.

Popolazioni particolari di pazienti

Lo screening farmacocinetico dei pazienti trattati con ziprasidone orale non ha rilevato alcuna differenza farmacocinetica significativa tra fumatori e non fumatori.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di ziprasidone orale tra soggetti di diversa età o sesso.

In accordo al fatto che la clearance renale contribuisce in maniera esigua alla clearance totale, non è stato osservato un aumento dell'esposizione a ziprasidone quando somministrato in soggetti con diversi gradi di funzionalità renale. L'esposizione in soggetti con compromissione lieve (clearance della creatinina 30-60 ml/min), moderata (clearance della creatinina 10-29 ml/min) e grave (tale da richiedere l'emodialisi) è stata pari al 146 %, 87 % e 75 % di quella rilevata in soggetti sani (clearance della creatinina > 70 ml/min) a seguito di somministrazione orale di 20 mg BID per sette giorni. Non è noto se le concentrazioni sieriche dei metaboliti aumentino in questi pazienti.

Nei pazienti con compromissione epatica lieve-moderata (Punteggio Child-Pugh A o B) causata da cirrosi, è stato riscontrato un incremento del 30% delle concentrazioni sieriche dopo somministrazione orale ed un prolungamento di circa 2 ore dell'emivita terminale rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani. Non si conosce l'effetto della malattia epatica sulle concentrazioni sieriche dei metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza su ziprasidone orale non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo come dimostrato dagli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogeno. Negli studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli, la somministrazione di ziprasidone non ha mostrato evidenze di teratogenicità. Gli eventi avversi a carico della fertilità e la riduzione del peso corporeo dei piccoli sono stati osservati con dosi che causano tossicità materna, come ad esempio una riduzione dell'aumento di peso. L'aumento della mortalità perinatale e la riduzione dello sviluppo funzionale della prole si sono verificati in corrispondenza di concentrazioni plasmatiche materne ritenute simili per estrapolazione alle massime concentrazioni raggiunte nell'uomo con l'impiego di dosi terapeutiche.

Negli studi condotti con la somministrazione di ziprasidone per via parenterale non sono stati rilevati eventi avversi rilevanti per l'uso clinico del prodotto.

In uno studio di teratogenesi sul coniglio, condotto per valutare l'impiego dell'eccepiante sulfobutil etere beta-ciclodestrina sodica (SBECD), sono state rilevate alcune alterazioni a carico dello scheletro, ma non sono state osservate malformazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: Sulfobutil etere beta-ciclodestrina sodica.

Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo farmaco non deve essere mischiato con altri medicinali o solventi ad eccezione dell'acqua per preparazioni iniettabili indicata nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità chimica e fisica del prodotto ricostituito è stata dimostrata per 24 ore ad una temperatura massima di 25°C e per 7 giorni alla temperatura di 2-8°C. Tuttavia, da un punto di vista microbiologico, il

prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità di chi utilizza il farmaco e generalmente il prodotto non dovrebbe essere conservato per oltre 24 ore alla temperatura di 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche validate e controllate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro di tipo 1 contenenti la polvere (ziprasidone mesilato). I flaconcini sono sigillati con stopper di gomma butilica liofila e con sigilli di alluminio a scatto.
Fiale di vetro di tipo 1 contenenti il solvente (Acqua per preparazioni iniettabili).

Contenuto della confezione: 1 flaconcino ed una fiala per confezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento del medicinale utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale

Il contenuto del flaconcino (polvere) deve essere ricostituito con l'aggiunta di 1,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili (solvente) contenuta nella confezione. In tal modo si ottiene una concentrazione di ziprasidone pari a 20 mg/ml che dovrà poi essere agitata fino a completa dissoluzione. Si dovranno utilizzare solo le soluzioni trasparenti e prive di particelle visibili. Solo una dose (0,5 ml corrispondenti a 10 mg di ziprasidone, o 1 ml corrispondente a 20 mg di ziprasidone) dovrà essere estratta da ogni flaconcino e la soluzione non utilizzata dovrà essere eliminata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PFIZER ITALIA S.r.l.
Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZELDOX 20 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile – un flaconcino ed una fiala per confezione –
AIC n. 034935700

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2008
Data del rinnovo più recente: 01 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO