

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ziprasidone Teva 20 mg capsule rigide
Ziprasidone Teva 40 mg capsule rigide
Ziprasidone Teva 60 mg capsule rigide
Ziprasidone Teva 80 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 18,5 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).
Ogni capsula rigida contiene 37 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).
Ogni capsula rigida contiene 55,5 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).
Ogni capsula rigida contiene 74 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Ziprasidone Teva 20 mg capsule rigide sono capsule rigide di gelatina di misura 3 con corpo bianco non trasparente con impresso in nero "ZP20" e cappuccio azzurro non trasparente.
Ziprasidone Teva 40 mg capsule rigide sono capsule rigide di gelatina di misura 3 con corpo azzurro non trasparente con impresso in nero "ZP40" e cappuccio azzurro non trasparente.
Ziprasidone Teva 60 mg capsule rigide sono capsule rigide di gelatina di misura 1 con corpo bianco non trasparente con impresso in nero "ZP60" e cappuccio bianco non trasparente.
Ziprasidone Teva 80 mg capsule rigide sono capsule rigide di gelatina di misura 1 con corpo bianco non trasparente con impresso in nero "ZP80" e cappuccio azzurro non trasparente.

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 (l'efficacia nella prevenzione di episodi di disturbo bipolare non è stata stabilita - vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

La dose raccomandata nel trattamento acuto della schizofrenia e della mania bipolare è di 40 mg di ziprasidone 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.

Bambini ed adolescenti

Non è raccomandato l'uso di Ziprasidone Teva in bambini ed adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Persone anziane

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.

Uso in pazienti con compromissione renale

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

Uso in pazienti con compromissione epatica

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, dolasetron mesilato, meflochina, sertindolo o cisapride (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 paragrafo 4.8).

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.

Bambini ed adolescenti

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

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.

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

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

Lattosio

Poiché le capsule rigide 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. Ziprasidone deve essere usato con cautela in pazienti che presentano fattori di rischio per l'ictus.

Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da disturbi del comportamento correlati a demenza

I pazienti anziani con disturbi del comportamento correlati a demenza, quando trattati con antipsicotici, hanno evidenziato un aumento del rischio di decesso rispetto al placebo. I dati di studi con ziprasidone nel trattamento di pazienti anziani affetti da demenza sono insufficienti per concludere se vi sia o non vi sia un aumentato rischio di decesso con ziprasidone rispetto al placebo in questa popolazione di pazienti. Ziprasidone 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 poichè i pazienti trattati con antipsicotici spesso sviluppano fattori di rischio di tromboembolismo venoso

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, 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

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.

Poichè 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.

I dati sulla somministrazione concomitante di ziprasidone e stabilizzanti dell'umore quali carbamazepina e valproato sono limitati.

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 Tmax 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.

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

Non ci sono dati sull'uso concomitante di valproato.

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). I sintomi di sindrome serotoninergica possono includere: 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 e 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).

Uso in 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 nell'uomo 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.

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, sofferenza respiratoria, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati devono essere attentamente monitorati.

Uso durante l'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. Le reazioni avverse più comuni negli studi clinici sulla schizofrenia sono state sedazione e acatisia. Negli studi clinici sulla mania bipolare le reazioni avverse più comuni sono state sedazione, acatisia, disturbi extrapiramidali e capogiri.

Nella tabella sottostante sono riportati gli eventi avversi che si sono verificati negli studi a breve termine sulla schizofrenia (4-6 settimane) condotti con dose fissa e negli studi a breve termine sulla mania bipolare (3 settimane) condotti con dose flessibile e per i quali è stata stabilita una correlazione probabile o possibile con ziprasidone e che si sono verificati con un'incidenza superiore al placebo. Ulteriori effetti indesiderati riportati nella fase di commercializzazione del prodotto sono inclusi in corsivo nella lista seguente come frequenza "Non nota".

Tutte le reazioni avverse sono classificate per classe e frequenza:

Classe	Frequenza
Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100, < 1/10$)
Non comune	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

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

Infezioni ed infestazioni

Raro: Rinite

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Linfopenia, aumento della conta degli eosinofili

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: *Reazione anafilattica*

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Aumento dell'appetito

Raro: Ipocalcemia

Disturbi psichiatrici

Comune: Irrequietezza

Non comune: Agitazione, ansia, senso di costrizione alla gola, incubi

Raro: Attacchi di panico, sintomi depressivi, bradifrenia, insensibilità affettiva, anorgasmia

Non nota: *Insomnia, mania/ipomania*

Patologie del sistema nervoso

- Comune: Distonia, acatisia, disturbi extrapiramidali, parkinsonismo (inclusi rigidità a ruota dentata, bradicinesia, ipocinesia), tremori, capogiri, sedazione, sonnolenza, cefalea
- Non comune: Convulsioni tonico-cloniche generalizzate, discinesia tardiva, discinesia, scialorrea, atassia, disartria, crisi oculogire, disturbi dell'attenzione, ipersonnia, ipoestesia, parestesia, letargia
- Raro: Torcicollo, paresi, acinesia, ipertonìa, sindrome delle gambe senza riposo
- Non nota: *Sindrome maligna da neurolettici; sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5); flaccidità del volto*

Patologie dell'occhio

- Comune: Offuscamento della vista
- Non comune: Fotofobia
- Raro: Ambliopia, disturbi della vista, prurito agli occhi, secchezza oculare

Patologie dell'orecchio e del labirinto

- Non comune: Vertigini, tinnito
- Raro: Dolore alle orecchie

Patologie cardiache

- Non comune: Palpitazioni, tachicardia
- Raro: Prolungamento dell'intervallo QT corretto rilevato all'elettrocardiogramma
- Non nota: *Torsione di punta (vedere paragrafo 4.4)*

Patologie vascolari

- Non comune: Crisi ipertensive, ipertensione, ipotensione ortostatica, ipotensione
- Raro: Ipertensione sistolica, ipertensione diastolica, pressione arteriosa instabile
- Non nota: *Sincope, tromboembolismo venoso*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

- Non comune: Dispnea, mal di gola
- Raro: Singhiozzo

Patologie gastrointestinali

- Comune: Nausea, vomito, stipsi, dispepsia, secchezza delle fauci, ipersecrezione salivare
- Non comune: Diarrea, disfagia, gastrite, disturbi gastrointestinali, edema della lingua, lingua spessa, flatulenza
- Raro: Reflusso gastroesofageo, feci molli

Patologie epatobiliari

- Non comune: Aumento degli enzimi epatici
- Raro: Alterazione dei test di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Non comune: Orticaria, eruzione cutanea, eruzione maculo-papulare, acne
- Rari: Psoriasi, dermatite allergica, alopecia, edema del viso, eritema, esantema papulare, irritazione cutanea
- Non nota: *Ipersensibilità, angioedema*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

- Comune: Rigidità muscoloscheletrica
- Non comune: Disturbi muscoloscheletrici, crampi muscolari, dolore delle estremità, rigidità delle articolazioni
- Raro: Trisma

Patologie renali e urinarie

Raro: Incontinenza urinaria, disuria
Non nota: *Enuresi*

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

Non nota: *Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)*

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: *Disfunzione erettile, aumento dell'erezione, galattorrea, ginecomastia*
Non nota: *Priapismo*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: *Astenia, stanchezza*
Non comune: *Disturbi al torace, andatura alterata, dolore, sete*
Raro: *Piressia, sensazione di caldo*

Esami diagnostici

Raro: *Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue*

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. 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.

Bambini e adolescenti affetti da mania bipolare

Ziprasidone per via orale è stato somministrato nell'ambito degli studi clinici a 267 pazienti pediatrici affetti da disturbo bipolare. In uno studio controllato verso placebo, le reazioni avverse più frequenti (segnalate con una frequenza >10%) sono state sedazione, sonnolenza, cefalea, stanchezza, nausea e capogiri. La frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse in questi soggetti è stata generalmente simile a quella osservata nei soggetti adulti con disturbo bipolare in trattamento con ziprasidone.

Negli studi clinici sul disturbo bipolare 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 <http://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 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: N05A E04

Ziprasidone possiede un'elevata affinità per i recettori dopaminergici di tipo 2 (D2) ed un'affinità notevolmente maggiore per i recettori serotoninergici di tipo 2A (5HT2A). 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 2A e superiore al 50% per i recettori dopaminergici di tipo D2. Ziprasidone interagisce anche con i recettori serotoninergici 5HT2C, 5HT1D e 5HT1A 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 α_1 . Ziprasidone presenta un'affinità trascurabile per i recettori muscarinici M1.

E' stato dimostrato che ziprasidone è un antagonista dei recettori serotoninergici di tipo 2A (5HT2A) 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 5HT2C e 5HT1D, una forte attività agonista per il recettore 5HT1A 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.

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.

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 quantità 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.

Uno studio in vivo suggerisce che la conversione in S-metil diidroziprasidone rappresenta la principale via metabolica dello ziprasidone. Gli studi in vitro indicano che questo metabolita si forma attraverso la riduzione catalizzata dalla aldeide ossidasi, con conseguente S-metilazione. E' anche coinvolto il metabolismo ossidativo, principalmente attraverso il CYP3A4, con il potenziale 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. 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 compromissione 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

Contenuto:

Cellulosa microcristallina,
Lattosio monoidrato,
Carbossimetilamido sodico (tipo A),
Silice colloidale anidra,
Magnesio stearato.

Involucro della capsula:

Gelatina,
Titanio diossido (E171),
Indigotina (E132) (solo nelle capsule rigide da 20 mg, 40 mg e 80 mg).

Inchiostro di stampa:

Gomma lacca,
Glicole propilenico,
Ammoniaca soluzione,
Potassio idrossido,
Ossido di ferro nero (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide orientata/alluminio/polivinil cloruro con copertura in foglio di alluminio, in scatole contenenti 7, 10, 14, 20, 30, 50, 56, 60, 90 o 100 capsule rigide.

È 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

Teva Italia S.r.l.
Via Messina 38

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042335012/M - "20 mg capsule rigide" 7 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335024/M - "20 mg capsule rigide" 10 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335036/M - "20 mg capsule rigide" 14 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335048/M - "20 mg capsule rigide" 20 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335051/M - "20 mg capsule rigide" 30 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335063/M - "20 mg capsule rigide" 50 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335075/M - "20 mg capsule rigide" 56 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335087/M - "20 mg capsule rigide" 60 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335099/M - "20 mg capsule rigide" 90 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335101/M - "20 mg capsule rigide" 100 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI

042335113/M - "40 mg capsule rigide" 7 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335125/M - "40 mg capsule rigide" 10 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335137/M - "40 mg capsule rigide" 14 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335149/M - "40 mg capsule rigide" 20 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335152/M - "40 mg capsule rigide" 30 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335164/M - "40 mg capsule rigide" 50 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335176/M - "40 mg capsule rigide" 56 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335188/M - "40 mg capsule rigide" 60 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335190/M - "40 mg capsule rigide" 90 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335202/M - "40 mg capsule rigide" 100 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI

042335214/M - "60 mg capsule rigide" 7 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335226/M - "60 mg capsule rigide" 10 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335238/M - "60 mg capsule rigide" 14 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335240/M - "60 mg capsule rigide" 20 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335253/M - "60 mg capsule rigide" 30 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335265/M - "60 mg capsule rigide" 50 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335277/M - "60 mg capsule rigide" 56 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335289/M - "60 mg capsule rigide" 60 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335291/M - "60 mg capsule rigide" 90 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335303/M - "60 mg capsule rigide" 100 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI

042335315/M - "80 mg capsule rigide" 7 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335327/M - "80 mg capsule rigide" 10 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335339/M - "80 mg capsule rigide" 14 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335341/M - "80 mg capsule rigide" 20 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335354/M - "80 mg capsule rigide" 30 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335366/M - "80 mg capsule rigide" 50 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335378/M - "80 mg capsule rigide" 56 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335380/M - "80 mg capsule rigide" 60 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335392/M - "80 mg capsule rigide" 90 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
042335404/M - "80 mg capsule rigide" 100 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco