

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ypsila 20 mg, kõvakapslid

Ypsila 40 mg, kõvakapslid

Ypsila 60 mg, kõvakapslid

Ypsila 80 mg, kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ypsila 20 mg

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg ziprasidooni ziprasidoonvesiniksulfaadina.

Ypsila 40 mg

Iga kõvakapsel sisaldab 40 mg ziprasidooni ziprasidoonvesiniksulfaadina.

Ypsila 60 mg

Iga kõvakapsel sisaldab 60 mg ziprasidooni ziprasidoonvesiniksulfaadina.

Ypsila 80 mg

Iga kõvakapsel sisaldab 80 mg ziprasidooni ziprasidoonvesiniksulfaadina.

INN. *Ziprasidonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Laktoos (mg/kapslis)	57,43	114,86	172,30	229,73

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

20 mg kõvakapslid:

Kapslikaas on pastelloheline, kapslikeha on valge. Kapsel sisaldab kergelt roosakat kuni pruunikat pulbrit.

40 mg kõvakapslid:

Kapslikaas on tumeroheline, kapslikeha on pastelloheline. Kapsel sisaldab kergelt roosakat kuni pruunikat pulbrit.

60 mg kõvakapslid:

Kapslikaas on tumeroheline, kapslikeha on valge. Kapsel sisaldab kergelt roosakat kuni pruunikat pulbrit.

80 mg kõvakapslid:

Kapslikaas on pastelloheline, kapslikeha on valge. Kapsel sisaldab kergelt roosakat kuni pruunikat pulbrit.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Skisofreenia ravi täiskasvanutel.

Bipolaarse häire maniakaalsete või segatüüpi keskmise raskusega episoodide ravi täiskasvanutel ja lastel ning noorukitel vanuses 10...17 aastat (bipolaarse häire episoodide ennetavat toimet ei ole kindlaks tehtud, vt lõik 5.1).

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

#### Täiskasvanud

Skisofreenia ja bipolaarse häire maniakaalsete episoodide akuutravis on soovitatav annus 40 mg kaks korda ööpäevas, manustatuna koos toiduga. Ööpäevast annust on seejärel võimalik korrigeerida vastavalt patsiendi individuaalsele kliinilisele seisundile kuni maksimumannuseni 80 mg kaks korda ööpäevas. Vajadusel võib maksimaalse soovitatava annuseni jõuda juba 3. ravipäeval.

Eriti oluline on mitte ületada maksimaalset annust, sest ohutusprofiil annustega üle 160 mg ööpäevas ei ole kindlaks tehtud ja ziprasidoon pikendab annusest sõltuvalt QT-intervalli (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Säilitusravil olevatele skisofreeniaga patsientidele tuleb ziprasidooni manustada väikseima efektiivse annusena, paljudel juhtudel võib osutuda piisavaks annuseks 20 mg, manustatuna kaks korda ööpäevas.

#### Eakad patsiendid

Üldiselt ei ole väiksem algannus näidustatud, kuid seda tuleks kaaluda 65-aastaste ja vanemate patsientide puhul, kui kliiniliselt on vajalik.

#### Kasutamine neerukahjustuse korral

Alanenud neerufunktsiooniga patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

#### Kasutamine maksakahjustuse korral

Maksapuudulikkusega patsientidel tuleb kasutada väiksemaid annuseid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### Lapsed

#### *Bipolaarne mania*

Bipolaarse maniaga pediatriliste patsientide (10...17-aastased) akuutravis on esimesel päeval soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas koos toiduga. Ziprasidooni tuleb manustada, jaotatuna kaheks ööpäevaseks annuseks koos toiduga järgmiselt. Annust kohandatakse 1...2 järgneva nädala jooksul vahemikus 120...160 mg ööpäevas  $\geq 45$  kg kaaluvatel patsientidel või 60...80 mg ööpäevas  $< 45$  kg kaaluvatel patsientidel. Järgnev annustamine tuleb kohandada vastavalt individuaalsele kliinilisele seisundile vahemikus 80...160 mg ööpäevas  $\geq 45$  kg kaaluvatel patsientidel või 40...80 mg ööpäevas  $< 45$  kg kaaluvatel patsientidel. Paindlik manustamine, hommikuste annustega 20 mg või 40 mg vähem kui õhtune annus, on põhjendatud kliinilise uuringu andmetega (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Väga oluline on mitte ületada kehakaalarvestuslikku maksimumannust, kuivõrd maksimumannuse (160 mg ööpäevas lastele kehakaaluga  $\geq 45$  kg ja 80 mg ööpäevas lastele kehakaaluga  $< 45$  kg) ületamise korral ei ole ravimi ohutus tõestatud ja ziprasidooni on seostatud annusest sõltuva QT-intervalli pikenemisega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Skisofreenia*

Ziprasidooni ohutus ja efektiivsus lastel skisofreenia ravis ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

### Manustamisviis

Ziprasidooni tuleb võtta koos toiduga.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolev QT-intervalli pikenemine.
- Kaasasündinud QT-intervalli pikenemise sündroom.
- Hiljutine müokardi infarkt.
- Kompenseerimata südamepuudulikkus.
- Rütmihäired, mille raviks kasutatakse IA ja III klassi antiarütmikume.
- Samaaegne ravi QT-intervalli pikendavate ravimitega, nagu IA ja III klassi antiarütmikumid, arseentrioksiid, halofantriin, levometadüülatsetaat, mesoridasiin, tioridasiin, pimosiid, sparfloksatsiin, gatifloksatsiin, moksifloksatsiin, dolasetroonmesülaat, mefloквиin, sertindool, tsisapriid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Et välja selgitada patsiendid, kellel ziprasidoonravi ei ole soovitatav, tuleb uurida patsiendi ja tema perekonna anamneesi ning viia läbi patsiendi füüsiline uurimine (vt lõik 4.3).

##### *QT-intervall*

Ziprasidoon põhjustab annusest sõltuvat kerget kuni mõõdukat QT-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ziprasidooni ei tohi manustada koos ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Ettevaatus on vajalik tõsise bradükardia korral. Elektrolüütide tasakaaluhäired, nagu hüpokaleemia ja hüpomagneseemia, suurendavad tõsiste rütmihäirete tekkeriski, mistõttu on vajalik selliste häirete kõrvaldamine enne ziprasidoonravi alustamist. Stabiilse südamehaigusega patsientide ravimisel tuleb enne ravi alustamist teha EKG.

Selliste kardiaalsete sümptomite ilmnemisel, nagu südamepekslemine, peapööritus, minestus või krambid, tuleb arvestada tõsiste südame rütmihäirete võimalusega ning viia läbi kardiaalse seisundi hindamine, sh EKG. Kui QTc-intervall ületab 500 millisekundit, on soovitatav ravi lõpetada (vt lõik 4.3).

Ravimi turuletulekujärgsete kogemuste põhjal on harvadel juhtudel teatatud *torsade de pointes*'i esinemisest ziprasidooni võtvatel patsientidel paljude riskifaktorite koosmõjude tõttu.

##### *Lapsed*

Ziprasidooni ohutust ja efektiivsust skisofreenia ravis lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

##### *Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)*

Seoses antipsühhootikumide, sealhulgas ziprasidooni kasutamisega on harvadel juhtudel täheldatud maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS), potentsiaalselt surmaga lõppeva tüsistuse tekkimist. MNS-i tekkimisel tuleb viivitamatult katkestada ravi kõikide antipsühhootikumidega.

##### *Tardiivdüskineesia*

Ziprasidoon võib pikaajalise ravi korral põhjustada tardiivdüskineesiat või mõne muu tardiivse ekstrapüramidaalsündroomi teket. Bipolaarse häirega patsientidel tekivad sellist tüüpi sümptomid eriti kergesti. Sagedamini esineb seda pikaajalise ravi korral ja vanuse suurenedes. Kui patsiendil ilmnevad tardiivdüskineesia tunnused ja sümptomid, tuleb ziprasidooni annust vähendada või ravi katkestada.

##### *Krambid*

Ettevaatlik tuleb olla nende patsientide ravimisel, kellel on varem esinenud krambid.

##### *Maksakahjustus*

Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb ziprasidooni kasutada ettevaatusega, sest kliiniline kogemus on piiratud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

##### *Laktoosi sisaldus*

Kapslid sisaldavad abiainaena laktoosi (vt lõik 6.1). Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

#### *Suurenenud tserebrovaskulaarsete häirete tekkerisk dementsedel patsientidel*

Randomiseeritud platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes on dementsedel patsientidel mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel täheldatud ligikaudu kolm korda suuremat tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeriski. Selle suurenenud riski tekkemehhanism ei ole teada. Suurenenud riski ei saa välistada ka teiste antipsühhootikumide puhul või teistes patsientide populatsioonides. Ziprasidooni tuleb ettevaatusega kasutada insuldi riskifaktoritega patsientidel.

#### *Suremuse suurenemine eakatel dementsusega inimestel*

Kahest ulatuslikust vaatlusuuringust saadud andmed kinnitavad, et eakatel dementsusega inimestel, keda ravitakse antipsühhootikumidega, on võrreldes ravimata inimestega veidi suurem oht suremiseks. Riski täpsele suurusele kindla hinnangu andmiseks ei ole piisavalt andmeid ja suurenenud riski põhjust ei teata.

Ziprasidoon ei ole heaks kiidetud dementsusega seotud käitumishäirete raviks.

#### *Venoosne trombemboolia*

Psühhosivastaste ravimitega seoses on kirjeldatud venoosse trombemboolia juhtumeid (VTE). Et antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel on tihti VTE omandatud riskitegurid, tuleb enne ravi ziprasidooniga ja ravi ajal tuvastada kõik VTE võimalikud riskitegurid ning võtta kasutusele ennetavad meetmed.

#### *Priapism*

Antipsühhootikumide (sh ziprasidooni) kasutamisel on täheldatud priapismi juhtumeid. Nagu teistegi psühhotroopsete ravimite puhul, ei olnud see kõrvaltoime annusest sõltuv ega korreleerunud ravi kestusega.

#### *Hüperprolaktineemia*

Nagu teiste dopamiini D2 retseptorite antagonistide puhul, võib ziprasidooni kasutamine põhjustada prolaktiinisalduse suurenemist. Prolaktiinisaldust suurendavate ühendite kasutamisel on täheldatud selliseid häireid nagu galaktorröa, amenorröa, günekomastia ja impotentsus. Pikaajaline hüperprolaktineemia, millega kaasneb hüpogonadism, võib põhjustada luutiheduse vähenemist.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ziprasidooni ja teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega ei ole farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi uuringuid läbi viidud. Et ei saa välistada ziprasidooni ja nende ravimite aditiivset toimet, ei tohi ziprasidooni manustada koos QT-intervalli pikendavate ravimitega, nagu IA ja III klassi antiarütmikumid, arseentrioksiid, halofantriin, levometadüülatsetaat, mesoridasiin, tioridasiin, pimosiid, sparfloksatsiin, gatifloksatsiin, moksifloksatsiin, dolasetroonmesülaat, mefloквиин, sertindool või tsisapriid (vt lõik 4.3).

#### *Lapsed*

Ziprasidooni ja teiste preparaatide koostoime kohta lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

#### Kesknärvisüsteemi toimivad ravimid/alkohol

Arvestades ziprasidooni primaarset toimet kesknärvisüsteemile, tuleb olla ettevaatlik koosmanustamisel teiste tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholiga.

#### Ziprasidooni toime teistele ravimitele

*In vivo* uuringutes dekstrometorfaaniga ei täheldatud märkimisväärset CYP2D6 inhibeerimist plasmakontsentratsioonide juures, mis on 50% madalamad kui need, mis saadi pärast 40 mg ziprasidooni manustamist kaks korda ööpäevas. *In vitro* andmed näitasid, et ziprasidoon võib olla mõõdukas CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor. Kuid ei ole tõenäoline, et ziprasidoon mõjustab nende tsütokroom P450 isovormide vahendusel metaboliseeritavate ravimite farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Suukaudsed kontratseptiivid - ziprasidooni manustamine ei põhjustanud olulisi muutusi östrogeeni (etüüülöstradiool, CYP3A4 substraat) või progesterooni farmakokineetikas.

Liitium - ziprasidooni koosmanustamine liitiumiga ei mõjutanud liitiumi farmakokineetikat.

Et ziprasidoon ja liitium võivad põhjustada muutusi südame erutusjuhtesüsteemis, võib nende kombineerimisel esineda farmakodünaamiliste koostoimete, sealhulgas arütmiate risk, siiski ei täheldatud kontrollitud kliinistes uuringutes kliinilise riski suurenemist kombinatsiooni ziprasidoon ja liitium kasutamisel, võrreldes liitiumi monoterapiaga.

Kooskasutamise kohta meeleolu stabiliseeriva ravimiga karbamasepiin on vähe andmeid.

Ziprasidooni ja valproaadi farmakokineetilised koostoimed on vähetõenäolised ühise metaboolse tee puudumise tõttu kahel ravimil. Patsientidel läbi viidud uuring näitas, et ziprasidooni ja valproaadi samaaegsel manustamisel jäi valproaadi keskmine plasmakontsentratsioon samasse terapeutilisse vahemikku kui valproaadi ja platseebo manustamisel.

#### Teiste ravimite toimed ziprasidoonile

CYP3A4 inhibiitor ketokonasool (400 mg ööpäevas) suurendas ziprasidooni seerumikontsentratsiooni <40%. S-metüüldihüdroziprasidooni ja ziprasidoonsulfoksiidi seerumikontsentratsioonid ziprasidooni eeldatava  $T_{max}$ -i juures suurenesid vastavalt 55% ja 8%. Täiendavat QTc aja pikenemist ei täheldatud. Farmakokineetika muutused tugevate CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamisel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulised, seetõttu ei ole vaja annust korrigeerida. *In vitro* andmed näitavad, et ziprasidoon on p-glükoproteiini (p-gp) substraat. Selle tähendus *in vivo* ei ole teada, siiski võib ziprasidooni samaaegne manustamine koos teadaolevate p-gp inhibiitoritega, nagu verapamiil, makroliidid, kinidiin, itrakonasool ja ritonaviiir, põhjustada ziprasidooni plasmakontsentratsiooni suurenemise. Ziprasidooni samaaegne manustamine koos p-gp indutseerijatega, nagu rifampitsiin ja naistepuna, võib põhjustada ziprasidooni plasmakontsentratsiooni vähenemise. Seda tuleb samaaegse manustamise korral arvesse võtta.

Karbamasepiinravi (200 mg kaks korda ööpäevas, 21 päeva) vähendas ziprasidooni toimet ligikaudu 35%.

Antatsiidid - alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavate antatsiidide või tsimetidiini korduval manustamisel ei olnud kliiniliselt olulist toimet ziprasidooni farmakokineetikale, kui ravimit võeti söögi ajal.

#### Serotoninergilised ravimid

Üksikjuhtudel on ziprasidooni kasutamisel koos teiste serotonergiliste ravimitega (SSRI-d) täheldatud serotoniinisündroomi (vt lõik 4.8). Serotoniinisündroomi sümptomiteks on segasus, agiteeritus, palavik, higistamine, ataksia, hüperrefleksia, müokloonus ja kõhulahtisus.

#### Valkudega sidumine

Ziprasidoon seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Kaks ulatuslikult valkudega seonduvat ravimit varfariin ja propranolool ei mõjuta ziprasidooni *in vitro* seondumist plasmavalkudega, samuti ei muuda ziprasidoon nende ravimite seondumist inimese vereplasmas. Seetõttu on asendamisest tulenev ravimite koostoime ziprasidooniga ebatõenäoline.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Reproduktiivse toksilisuse uuringutes ilmnesid kõrvaltoimed reproduktiivsele funktsioonile annustes, mis on emasloomale toksilised ja/või tekitavad sedatsiooni. Teratogeensuse kohta tõendeid ei leitud (vt lõik 5.3).

### *Rasedus*

Rasedatel ei ole vastavaid uuringuid läbi viidud. Rasestuda võivatele naistele, kes saavad raviks ziprasidooni, tuleks seetõttu soovitada tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamist. Et kogemused inimeste ravis on piiratud, ei ole ziprasidooni manustamine raseduse ajal soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku riski lootele.

#### *Antipsühhootikumide kasutamine*

Vastsündinutel, kes on kolmanda rasedustrimestri ajal olnud eksponeeritud antipsühhootikumidele (sh ziprasidoon), on oht kõrvaltoimete tekkeks sh ekstrapüramidaalsed ja/või ärajätunähud, mis võivad sünnijärgselt olla erineva raskusastme ja kestusega. On täheldatud agiteeritust, hüpertooniat, hüpotooniat, värinaid, uimasust, respiratoorset distressi või toitumiskäitumise raskusi. Seetõttu on vajalik vastsündinute hoolikas jälgimine. Ypsilat võib raseduse ajal kasutada üksnes äärmise vajaduse korral. Kui ravimi kasutamine on vaja raseduse korral lõpetada, siis ei tohi seda teha äkki.

#### *Imetamine*

Ei ole teada, kas ziprasidoon eritub rinnapiima. Patsiendid ei tohi ziprasidoonravi ajal last imetada. Kui ravi on siiski vajalik, tuleb rinnaga toitmine katkestada.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ziprasidoon võib põhjustada unisust ja mõjutada autojuhtimise ning masinatega töötamise võimet. Seetõttu tuleb autot juhtivaid või muude masinatega töötavaid patsiente vastavalt hoiatada.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Ziprasidooni on kliinilistes uuringutes suukaudselt manustatud (vt lõik 5.1) ligikaudu 6500 täiskasvanud isikule. Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks skisofreenia kliinilistes uuringutes olid sedatsioon ja akatiisia. Bipolaarse häire maniakaalsete episoodide kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks sedatsioon, akatiisia, ekstrapüramidaalhäired ja peeringlus.

Järgmises tabelis on toodud kombineeritud lühiajalistes (4...6 nädalat) fikseeritud annusega skisofreeniauurinutes ja lühiajalistes (3 nädalat) paindliku annusega bipolaarse häire maniakaalsete episoodide uuringutes esinenud kõrvaltoimed, mille seos ziprasidooniga võib olla tõenäoline või võimalik ja mille esinemissagedus on suurem kui ravimisel platseeboga. Turuletulekujärgselt täiendavalt kirjeldatud kõrvaltoimed on märgitud allpool olevasse loendisse sageduse lahtrisse „teadmata” juurde.

Kõik kõrvaltoimed on toodud klasside ja esinemissageduste kaupa: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Alltoodud kõrvaltoimed võivad samuti olla seotud põhihaiguse ja/või kaasuvate ravimitega.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Sagedus</b>	
<b><i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i></b>	
Harv	nohu
<b><i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i></b>	
Aeg-ajalt	Suurenenud söögiisu
Harv	Hüpokaltseemia
<b><i>Psühhiaatrilised häired</i></b>	
Sage	Rahutus
Aeg-ajalt	Agiteeritus, ärevus, pitsitustunne kõris, luupainajad
Harv	Paanikahood, depressiivsed sümptomid, mõtlemise aeglustumine, apaatia, anorgasmia
Teadmata	Unetus, mania/hüpomania

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Düstoonia, akatiisia, ekstrapüramidaalhäire, parkinsonism (sh lihasrigiidsus, bradükineesia, hüpokineesia), tremor, pearinglus, sedatsioon, unisus, peavalu
Aeg-ajalt	Generaliseerunud toonilis-kloonilised krampid, tardiivdüskineesia, düskineesia, suurenenud süljeeritus, ataksia, kõnehäired, okulogüüriline kriis, tähelepanuhäire, liigunisuus, hüpoesteesia, paresteesia, letargia
Harv	Kõõrkaelsus, parees, akineesia, hüpertoonia, rahutute jalgade sündroom
Teadmata	Maliigne neuroleptiline sündroom, serotoniini sündroom (vt lõik 4.5), näo halvatus
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Lümfopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt	Südamepekslemine, tahhükardia
Harv	Elektrokardiogrammis QT korrigeeritud intervalli pikenemine
Teadmata	<i>Torsades de pointes</i> (vt lõik 4.4)
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	Nägemise ähmastumine
Aeg-ajalt	Valguskartus
Harv	Nägemisnõrkus, nägemishäired, silmakihelus, silmakuivus
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Vertiigo, tinnitus
Harv	Kõrvavalu
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Hüpertensiivne kriis, hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon
Harv	Süstoolne hüpertensioon, diastoolne hüpertensioon, vererõhu kõikumine
Teadmata	Sünkoop, venoosne trombemboolia
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	Düspnoe, kurguvalu
Harv	Luksumine
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, düspepsia, suukuivus, suurenenud süljeeritus
Aeg-ajalt	Kõhulahtisus, neelamishäire, gastriit, seedetraktivaevused, keeleturse, keele tuimus, kõhupuhitus
Harv	Gastroösofageaalne refluks, vedel väljaheide
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Nõgestõbi, lööve, makulopapulaarne lööve, akne
Harv	Psoriaas, allergiline dermatiit, alopeetsia, näotursete, erüteem, papuloosne lööve, nahaärritus
Teadmata	Ülitundlikkus, angioödeem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Skeetilihaste jäikus
Aeg-ajalt	Skeetilihaste vaevused, lihaskrambid, valu jäsemetes, liigesjäikus
Harv	Lõuakrampsulgu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Harv	Kusepidamatus, düsuuria
Teadmata	Enurees
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Harv	Erektsioonihäire, suurenenud erektsioon, galaktorröa, günekomastia
Teadmata	Priapism
<b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</b>	
Teadmata	Ravimi ärajätusündroom vastsündinutel (vt lõik 4.6)
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	

Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Harv	Maksatalitluse näitajate kõrvalekalded
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Asteenia, väsimus
Aeg-ajalt	Rindkerevaevused, kõnnakuhäired, valu, janu
Harv	Palavik, kuumatunne
<b>Uuringud</b>	
Harv	Vere laktaatdehüdrogenaasi suurenemine

Ziprasidooniga läbiviidud lühi- kui ka pikaajalistes skisofreenia ja bipolaarse häire maniakaalsete episoodide kliinilistes uuringutes oli toonilis-klooniliste krampide ja hüpotensiooni esinemissagedus aeg-ajalt, esinedes ziprasidooniga ravitud patsientidel alla 1%.

Ziprasidoon põhjustab annusest sõltuvat kerget kuni mõõdukat QT-intervalli pikenemist (vt lõik 5.1). Skisofreenia kliinilistes uuringutes esines QT-intervalli pikenemist 30...60 msec võrra 12,3% (976/7941) ziprasidooniga ravitud patsientide ja 7,5% (73/975) platseeboga ravitud patsientide elektrokardiogrammidel. Intervalli pikenemist üle 60 msec täheldati vastavalt 1,6% (128/7941) ziprasidooni ja 1,2% (12/975) platseeboga ravitud patsientide elektrokardiogrammidel. QT-intervalli pikenemist üle 500 msec esines 3266-st ziprasidooniga ravitud patsientidest 3-l (0,1%) ja 538-st platseebot saanud patsientidest ühel (0,2%). Bipolaarse häire maniakaalsete episoodide kliinilistes uuringutes saadi eelmistega võrreldavad tulemused.

Pikaajalistes ziprasidooni säilitusravi kliinilistes uuringutes skisofreeniahaigetel täheldati mõnikord prolaktiini taseme tõusu, ent enamikul patsientidest langes see normaalsele tasemele ja selleks ei olnud tarvis ravi katkestada. Lisaks oli potentsiaalne kliiniline avaldumine (nt günekomastia ja rinnanäärmete suurenemine) harva esinev.

#### *Bipolaarse mania diagnoosiga lapsed ja noorukid*

Kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1) on ziprasidooni suukaudselt manustatud 267-le bipolaarse maniaga pediatrilisele patsiendile. Platseebokontrolliga uuringus olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (teatatud juhtumeid >10%) sedatsioon, unisus, peavalu, väsimus, iiveldus ja pearinglus. Kõrvaltoimete esinemissagedus, liik ja raskusaste olid uuringupatsientidel sarnased ziprasidoonravi saavate bipolaarse häirega täiskasvanute kõrvaltoimetega.

Pediatrilises bipolaarses kliinilises uuringus on ziprasidooni seostatud sarnase kergekujulise QT-intervalli pikenemisega, mis esines ka täiskasvanute rühmas. Platseebokontrollitud pediatrilises bipolaarses kliinilises uuringus ei registreeritud toonilis-kloonilisi krampe ega hüpotensiooni.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kogemused ziprasidooni üleannustamise kohta on piiratud. Suurim registreeritud ühekordne manustatud ziprasidooni annus on 12 800 mg. Sellisel juhul esinesid ekstrapüramidaalsümptomid ja QT-intervalli pikenemine 446 millisekundini (kardiaalseid sümptomeid ei esinenud). Üldiselt on kõige sagedamini esinenud üleannustamise sümptomiteks ekstrapüramidaalsümptomid, unisus, treemor ja ärevus.

Ravimi üleannustamise järgselt on võimalik pea- ja kaelapiirkonna kangeustumine, krampide või düstoonilise reaktsiooni teke, mistõttu võib tekkida aspiratsioonioht oksendamise esilekutsumise korral. Üleannustamisel tuleb viivitamatult alustada südame-veresoonkonna monitoorimisega, sh



pidev elektrokardiograafiline jälgimine võimalike rütmihäirete avastamiseks. Ziprasidoonil puudub spetsiifiline antidoot.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antipsühhootilised ained, indooli derivaadid.

ATC-kood: N05AE04

#### Toimemehhanism

Ziprasidoonil on kõrge afiinsus dopamiinireseptorite 2. alatüübi ( $D_2$ -retseptorid) ja veelgi kõrgem afiinsus serotoniinireseptorite  $2_A$  alatüübi ( $5HT_{2A}$ -retseptorid) suhtes. 12 tundi pärast ziprasidooni ühekordse 40 mg annuse manustamist oli retseptori blokaad positronemissioontomograafiaga (PET) saadud andmetel vastavalt  $5HT_{2A}$ -retseptorite puhul üle 80% ja  $D_2$ -retseptorite puhul üle 50%. Ziprasidoon seostub ka  $5HT_{2C}$ -,  $5HT_{1D}$ - ja  $5HT_{1A}$ -retseptoritega, kus selle afiinsus nimetatud kohtade suhtes on võrdne või suurem ravimi afiinsusest  $D_2$ -retseptori suhtes. Ziprasidoonil on mõõdukas afiinsus neuronalse serotoniini ja norepinefriini transporterite suhtes ja  $H(1)$ -histamiinireseptorite ning alfa-1-adrenoretseptorite suhtes. Ziprasidooni afiinsus  $M(1)$ -muskariinireseptorite suhtes on ebaoluline.

Ziprasidoon on teadaolevalt nii serotoniin tüüp  $2_A$  ( $5HT_{2A}$ ) kui ka dopamiin tüüp 2 ( $D_2$ ) retseptorite antagonist. Arvatakse, et selle ravimi antipsühhootiline toime on osaliselt vahendatud antagonistlike toimete kombinatsioonist. Ziprasidoon on ka  $5HT_{2C}$ - ja  $5HT_{1D}$ -retseptorite tugev antagonist,  $5HT_{1A}$ -retseptorite tugev agonist ja pärsib norepinefriini ja serotoniini neuronaalset tagasihaaret.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Skisofreenia*

52-nädalases uuringus oli ziprasidoon efektiivne kliinilise paranemise jätkumises järelravi ajal patsientidel, kellel saadi vastus juba ravi alguses: ziprasidoonigrupis ei olnud silmnähtavat tõendit annuse-vastuse seose kohta. Selles uuringus, mis hõlmas nii positiivsete kui ka negatiivsete sümptomitega patsiente, oli ziprasidoon efektiivne nii positiivsete kui ka negatiivsete sümptomite ravis.

Lühiajalistes (4...6 nädalat) skisofreeniauuringutes oli kõrvaltoimena täheldatud kehamassi suurenemise esinemissagedus väike ja ühesugune nii ziprasidooni kui ka platseeboga ravitud patsientidel (mõlematel 0,4%). Üheaastases platseebokontrolliga uuringus täheldati ziprasidooniga ravitud patsientidel kehamassi langust keskmiselt 1...3 kg võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, kellel kehamassi langus oli keskmiselt 3 kg.

Topeltpimedas võrdlevas skisofreeniauuringus määrati metaboolseid parameetreid, sealhulgas kehamassi ja insuliini, üldkolesterooli ning triglütseriidide taset tühja kõhuga ja insuliiniresistentsuse (IR) indeksi. Ziprasidooniga ravitavatel patsientidel ei esinenud üheski määratud metaboolses parameetris olulisi muutusi võrreldes algtasemega.

##### *Suure turuletulekujärgse ohutusuuringu tulemused*

Viidi läbi ravimile müügiloa andmise järgne 18239 skisofreeniahaige patsiendi randomiseeritud uuring koos üheaastase jälgimisega, et kindlaks teha, kas ziprasidooni toime QTc-intervallile on seotud suurema enesetappudest sõltumatu suremusega. Uuring, mis viidi läbi kliinilise praktika loomulikus keskkonnas, ei näidanud mingeid erinevusi üldise enesetappudest sõltumatu suremuse hulgas ravi korral ziprasidooni ja olansapiiniga (esmane tulemusnäitaja). Ka ei leitud uuringus erinevusi teistes tulemusnäitajates (kõigil põhjustel suremus, suremus suitsiidi tõttu, suremus äkksurma tõttu), kuid esines statistiliselt mitteoluline, ent arvuliselt suurem kardiovaskulaarne suremus ziprasidoonirühmas. Ziprasidoonirühmas täheldati ka, et mistahes põhjustel hospitaliseerimine toimus statistiliste andmete

kohaselt palju sagedamini ja seda põhjustasid peamiselt erinevused psühhiaatriliste hospitaliseerimiste arvus.

### *Bipolaarne mania*

Ziprasidooni efektiivsust täiskasvanute mania ravis hinnati kahes platseebokontrolliga topeltpimedas 3-nädalases uuringus, kus võrreldi ziprasidooni platseeboga ja ühes topeltpimedas 12-nädalases uuringus, kus võrreldi ziprasidooni haloperidooli ja platseeboga. Nendes uuringutes osales ligikaudu 850 patsienti, kes vastasid I tüüpi bipolaarse häire ägeda maniakaalse või segatüüpi episoodiga (psühhootiliste sümptomitega või ilma) DSM-IV kriteeriumitele. Psühhootiliste sümptomite esinemus ravieelselt oli 49,7%, 34,7% või 34,9%. Efektiivsust hinnati mania hindamise skaala (*Mania Rating Scale*, MRS) alusel. *Clinical Global Impression Severity* (CGI-S) skaalat kasutati nendes uuringutes kas primaarse või sekundaarse efektiivsuse hindamiseks. Ziprasidoonravi (40...80 mg kaks korda ööpäevas, keskmine ööpäevane annus 120 mg) andis statistiliselt oluliselt suurema paranemise nii MRS-i kui ka CGI-S skoorides viimasel visiidil (3. nädalal) võrreldes platseeboga. 12-nädalases uuringus põhjustas haloperidooli (keskmine ööpäevane annus 16 mg) märkimisväärselt suuremat MRS taseme vähenemist võrreldes ziprasidooniga (keskmine ööpäevane annus 121 mg). 3...12-nädalal püsis ziprasidooni efektiivsus episoodi ajal, ziprasidooni ja haloperidooli toimed olid võrreldavad.

### Lapsed

Ziprasidooni efektiivsust I tüüpi bipolaarse häirega pediaatriliste patsientide (10...17-aastased) ravis hinnati ühe neljanädalase platseebokontrollitud uuringu (n=237) jooksul statsionaarsete ja ambulatoorsete patsientide seas, kes vastasid maniakaalsete või atüüpiliste episoodidega I tüüpi bipolaarse häire DSM-IV kriteeriumitele psühhootiliste erisustega või ilma ja kellel oli Y-MRS-i tase  $\geq 17$  algtasemest. See topeltpime platseebokontrollitud uuring võrdles paindlikult manustatud suukaudset ziprasidoonravi platseeboraviga. Ziprasidoonravi ajal said patsiendid kehakaaluga  $\geq 45$  kg 80...160 mg ööpäevas (40...80 mg 2 korda ööpäevas) jagatuna kaheks ööpäevaseks annuseks; patsiendid kehakaaluga  $< 45$  kg said ravimit 40...80 mg ööpäevas (20...40 mg 2 korda ööpäevas). Ziprasidooni manustati ühekordse annusena 20 mg esimesel päeval, siis kohandati annus 1...2 nädala jooksul kaheks päevaseks annuseks vahemikus 120...160 mg ööpäevas  $\geq 45$  kg kaaluga patsientide jaoks või 60...80 mg ööpäevas  $< 45$  kg kaaluga patsientide jaoks. Paindlik manustamine, hommikuse annusega 20 mg või 40 mg vähem kui öhtune annus, oli põhjendatud. Ravi korral ziprasidooniga ilmnesid neljandaks nädalaks tõhusamad muutused Y-MRS-i algtasemest võrreldes platseeboga. Keskmine uuringus manustatud annus oli 119 mg patsientidele kaaluga  $\geq 45$  kg ja 69 mg patsientidele kaaluga  $< 45$  kg.

Ziprasidooni ohutust hinnati 267 pediaatrilisel patsiendil (10...17-aastased), kes osalesid jaotatud ööpäevase annustamisega bipolaarse mania kliinilises uuringus. Kokku manustati 82-le I tüüpi bipolaarse häirega pediaatrilisele patsiendile ziprasidooni suukaudselt 180 päeva jooksul.

4-nädalase uuringu jooksul bipolaarse maniaga pediaatrilistel patsientidel (10...17-aastased) ei olnud erinevusi kehakaalu, paastuglukoosi, üldkolesterooli, LDL-kolesterooli või triglütseriidide taseme keskmistes muutustes võrreldes algtasemega.

Pikaajalisi topeltpimedaid kliinilisi uuringuid, mis hindaksid ziprasidooni tõhusust ja talutavust laste ja noorukite ravis, ei ole läbi viidud.

Puuduvad pikaajalised uuringud, mis tõestaksid ziprasidooni efektiivsust maniakaal-depressiivsete sümptomite kordumise ennetamisel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine*

Ziprasidooni korduval suukaudsel manustamisel koos toiduga saabub maksimaalne serumikontsentratsioon tavaliselt 6...8 tunni jooksul pärast ravimi sissevõtmist. Toiduga manustamise korral on 20 mg suuruse annuse absoluutseks biosaadavuseks 60%. Farmakokineetilised uuringud on

näidanud, et ziprasidooni biosaadavus suureneb kuni 100%, kui seda manustada koos toiduga. Seetõttu soovitatakse ziprasidooni manustada koos toiduga.

#### *Jaotumine*

Jaotusruumala on ligikaudu 1,1 l/kg. Ziprasidoon seondub seerumivalkudega enam kui 99% ulatuses.

#### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Suukaudselt manustatud ziprasidooni keskmine lõplik poolväärtusaeg on 6,6 tundi.

Tasakaalukontsentratsioon saabub 1...3 ööpäevaga. Intravenoosselt manustatud ziprasidooni keskmine kliirens on 5 ml/min/kg. Ligikaudu 20% annusest eritub uriiniga ning ligikaudu 66% väljaheitega.

Ziprasidoonil on terapeutiliste annuste 40...80 mg kaks korda ööpäevas koos toiduga manustamise järgselt lineaarne farmakokineetika.

Suukaudselt manustatuna metaboliseerub ziprasidoon ulatuslikult, vaid väike kogus eritub muutumatu kujul uriini (<1%) või väljaheitega (<4%). Ziprasidoon elimineeritakse arvatavasti kolme metaboolse raja kaudu, kusjuures tekib neli peamist veres ringlevat metaboliiti – bensisotiasoolpiperasiin-(BITP)-sulfoksiid, BITP-sulfoon, ziprasidoonsulfoksiid ja S-metüüldihüdroziprasidoon. Ligikaudu 44% seerumis olevast ravimist on muutumatu ziprasidoon.

*In vivo* uuringud näitavad, et muutumine S-metüüldihüdroziprasidooniks on ziprasidooni peamiseks metaboliseerimise viisiks. *In vitro* uuringud näitavad, et see metaboliit tekib aldehüüdi oksüdaasi katalüüsitud redutseerimisega, millele järgneb S-metüülimine. Oksüdatiivne metabolism toimub põhiliselt CYP3A4 ja arvatavasti osaliselt ka CYP1A2 vahendusel.

Ziprasidoonil, S-metüüldihüdroziprasidoonil ja ziprasidoonsulfoksiidil ilmnesid *in vitro* testimisel omadused, mis võivad olla seotud QTc aja pikenemisega. S-metüüldihüdroziprasidoon eritub peamiselt väljaheitega sapi kaudu ja vähesel määral CYP3A4 katalüüsitud metabolismi käigus. Ziprasidoonsulfoksiid elimineerub neerude kaudu ja CYP3A4 poolt katalüüsitud sekundaarse metabolismi käigus.

#### *Eripopulatsioonid*

Patsientide farmakokineetilise skriinimise käigus ei tuvastatud olulisi farmakokineetilisi erinevusi suitsetajate ja mitesuitsetajate vahel.

Ka ei ole ziprasidooni puhul leitud ühtegi kliiniliselt olulist vanuse või sooga seotud farmakokineetilist erinevust. Ziprasidooni farmakokineetika 10...17-aastaste pediatriliste patsientide ravis pärast kohandamist kehakaalule oli sarnane täiskasvanute omaga.

Võttes arvesse, et neerukliirensil on väga väike osa ravimi üldises kliirensis, ei ole täheldatud ziprasidooni toime olulist suurenemist, kui seda manustati erineva raskusastmega neerukahjustusega patsientidele. Pärast 20 mg ziprasidooni suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul moodustas kerge (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min), keskmise (kreatiniini kliirens 10...29 ml/min) ja raske neerukahjustusega (vajavad dialüüsi) patsientidel ziprasidooni seerumikontsentratsioon vastavalt 146%, 87% ja 75% tervetel isikutel (kreatiniini kliirens >70 ml/min) esinenust. Ei ole teada, kas metaboliitide kontsentratsioonid seerumis on nendel patsientidel suurenenud.

Tsirroosist põhjustatud kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse (Child-Pugh' A või B) korral oli ziprasidooni seerumikontsentratsioon suukaudse manustamise järgselt 30% suurem ja lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 2 tundi pikem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Maksakahjustuse toime metaboliitide seerumikontsentratsioonidele on teadmata.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidel ja küülikutel läbi viidud reproduktiivsusuuringute käigus ei täheldatud ziprasidoonil mingit teratogeensust. Emasloomadel mürgistust (nagu kehmassi aeglasem suurenemine) põhjustanud annuste manustamisel täheldati kõrvaltoimeid fertiilsusele ja järglaste kehmassi vähenemist. Järglaste perinataalset suremust ja funktsionaalse arengu peetust esines siis, kui ziprasidooni ekstrapoleeritud plasmakontsentratsioonid emasloomal olid lähedased inimesele manustatud terapeutiliste annustega saadud maksimaalsete kontsentratsioonidega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat  
Eelželatiniseeritud maisitärklis  
Povidoon K-25  
Magneesiumstearaat

#### Kapsli kate

Titaandioksiid (E171)  
Želatiin  
Indigokarmiin (E132)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend (PVC/PVDC-Al): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 kõvakapslit karbis (blistris 10 või 14 kapslit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

20 mg: 793412  
40 mg: 793312  
60 mg: 793212  
80 mg: 793112

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.08.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015**