**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1.ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ziprasidone/Actavis 20 mg καψάκια, σκληρά

Ziprasidone/Actavis 40 mg καψάκια, σκληρά

Ziprasidone/Actavis 60 mg καψάκια, σκληρά

Ziprasidone/Actavis 80 mg καψάκια, σκληρά

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει υδροχλωρική ζιπρασιδόνη ισοδύναμη με 20 mg, 40 mg, 60 mg ή 80 mg ζιπρασιδόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Καψάκιο, σκληρό.

20 mg καψάκιο: Σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 4 με λευκό σώμα και μπλε κάλυμμα.

40 mg καψάκιο: Σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 4 με μπλε σώμα και μπλε κάλυμμα.

60 mg καψάκιο: Σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 3 με λευκό σώμα και λευκό κάλυμμα.

80 mg καψάκιο: Σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 2 με λευκό σώμα και μπλε κάλυμμα.

**4. Κλινικεσ πληροφοριεσ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η ζιπρασιδόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες.

Η ζιπρασιδόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία των μανιακών ή μικτών επεισοδίων μέτριας βαρύτητας στη διπολική διαταραχή σε ενήλικες καθώς και σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10–17 ετών (η πρόληψη των επεισοδίων διπολικής διαταραχής δεν έχει εδραιωθεί – βλ. παράγραφο 5.1).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση, στην οξεία θεραπεία της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής, είναι 40 mg ζιπρασιδόνης δις ημερησίως μαζί με τροφή. Η ημερήσια δοσολογία μπορεί στη συνέχεια να ρυθμιστεί στη βάση της κλινικής κατάστασης κάθε μεμονωμένου ασθενούς έως ένα μέγιστο επίπεδο 80 mg δις ημερησίως. Εάν ενδείκνυται, η μέγιστη συνιστώμενη δόση μπορεί να επιτευχθεί ήδη από την ημέρα 3 της θεραπείας.

Είναι ιδιαιτέρως σημαντικό να μην υπάρξει υπέρβαση της μέγιστης δόσης, καθώς το προφίλ ασφαλείας σε δόσεις άνω των 160 mg/ημέρα δεν έχει επιβεβαιωθεί και η ζιπρασιδόνη σχετίζεται με δοσο-σχετιζόμενη παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Στη θεραπεία συντήρησης της σχιζοφρένειας, στους ασθενείς η ζιπρασιδόνη θα πρέπει να χορηγείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Σε πολλές περιπτώσεις, μία δόση 20 mg δις ημερησίως μπορεί να είναι επαρκής.

*Ηλικιωμένοι*

Μία χαμηλότερη δόση έναρξης συνήθως δεν ενδείκνυται, αλλά θα πρέπει να εξετάζεται σα ενδεχόμενο όταν οι κλινικοί παράγοντες το απαιτούν σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

*Χρήση επί νεφρικής δυσλειτουργίας*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

*Χρήση επί ηπατικής δυσλειτουργίας*

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερων δόσεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Παιδιά και έφηβοι*

Διπολική μανία*:*

Η συνιστώμενη δόση, για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων διπολικής μανίας, σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών), είναι μία εφάπαξ δόση των 20 mg την ημέρα 1, με φαγητό. Η ζιπρασιδόνη πρέπει ακολούθως να χορηγείται με φαγητό, σε δύο ημερήσιες διηρημένες δόσεις και πρέπει να τιτλοποιείται σε διάστημα 1-2 εβδομάδων, με στόχο ένα εύρος 120-160 mg/ημέρα, για ασθενείς που ζυγίζουν ≥45 kg ή εύρος 60-80 mg/ημέρα, για ασθενείς που ζυγίζουν <45 kg. Η επακόλουθη δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται με βάση την ατομική κλινική κατάσταση, μεταξύ 80-160 mg/ημέρα, για ασθενείς που ζυγίζουν ≥45 kg ή 40-80 mg/ημέρα, για ασθενείς που ζυγίζουν <45 kg. Μη ισόποσα διηρημένη δοσολογία, με πρωινές δόσεις κατά 20 mg ή 40 mg χαμηλότερες από τις βραδινές δόσεις επετράπη στην κλινική μελέτη (βλέπε παραγράφους 4.4 , 5.1 και 5.2).

Έχει ιδιαίτερη σημασία να μην υπερβαίνεται η βασιζόμενη στο βάρος μέγιστη δόση, καθώς δεν έχει επιβεβαιωθεί το προφίλ ασφαλείας για δόσεις άνω της μέγιστης (160 mg/ημέρα για παιδιά ≥45 kg και 80 mg/ημέρα για παιδιά <45 kg) και η ζιπρασιδόνη σχετίζεται με δοσο-εξαρτώμενη παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4)

Σχιζοφρένεια:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ζιπρασιδόνης, σε παιδιατρικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια,

δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Η ζιπρασιδόνη θα πρέπει να χορηγείται με τροφή. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, χωρίς να μασώνται και πρέπει να λαμβάνονται με τα γεύματα. Είναι σημαντικό να μην μασάτε τα καψάκια, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την έκταση με την οποία το φάρμακο απορροφάται από το έντερο

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γνωστή παράταση του διαστήματος QT. Συγγενές σύνδρομο μακρού QT. Πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Αρρυθμίες που αντιμετωπίζονται με αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα τάξης IA και III.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά τάξης IA και III, τριοξείδιο του αρσενικού, αλοφαντρίνη, οξεική λεβομεθαδύλη, μεσοριδαζίνη, θειοριδαζίνη, πιμοζίδη, σπαρφλοξασίνη, γκατιφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, μεθανοσουλφονική δολασετρόνη, μεφλοκίνη, σερτινδόλη ή σισαπρίδη (βλέπε παραγράφους 4.4. και 4.5).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Ένα ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού, και μία φυσική εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιούνται για την ταυτοποίηση των ασθενών για τους οποίους δεν συνιστάται η θεραπεία με ζιπρασιδόνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

*Διάστημα QT*

Η ζιπρασιδόνη προκαλεί μία ήπια έως μέτρια, δοσο-σχετιζόμενη παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

H ζιπρασιδόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σημαντική βραδυκαρδία. Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, όπως υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθων αρρυθμιών και θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ζιπρασιδόνη. Εάν η ζιπρασιδόνη χορηγείται σε ασθενείς με σταθεροποιημένη καρδιακή νόσο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πραγματοποίησης ΗΚΓ ελέγχου πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστούν καρδιακά συμπτώματα, όπως αίσθημα παλμών, ίλιγγος ή σπασμοί, τότε θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα εμφάνισης κακοήθους καρδιακής αρρυθμίας και θα πρέπει να πραγματοποιείται καρδιολογικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου ενός ΗΚΓ. Εάν το διάστημα QTc είναι > 500 msec, τότε συνιστάται η διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές εμφάνισης torsade de pointes μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά σε ασθενείς που λαμβάνουν ζιπρασιδόνη με πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες κινδύνου.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ζιπρασιδόνης για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιά και εφήβους.

*Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS)*

Το NMS είναι ένα σπάνιο, αλλά δυνητικά θανατηφόρο σύνδρομο που έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της ζιπρασιδόνης. Η αντιμετώπιση του NMS θα πρέπει να περιλαμβάνει άμεση διακοπή όλων των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων.

*Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις*

Έχει αναφερθεί αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα (DRESS) έπειτα από έκθεση στη ζιπραζιδόνη. Το σύνδρομο DRESS συνίσταται από έναν συνδυασμό τριών ή περισσότερων από τα ακόλουθα: δερματική αντίδραση (όπως εξάνθημα ή αποφολιδωτική δερματίτιδα), ηωσινοφιλία, πυρετό, λεμφαδενοπάθεια και μία ή περισσότερες συστημικές επιπλοκές, όπως ηπατίτιδα, νεφρίτιδα, πνευμονίτιδα, μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα.

Έπειτα από έκθεση στη ζιπραζιδόνη έχουν αναφερθεί και άλλες σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson.

Οι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι ορισμένες φορές θανατηφόρες. Διακόψτε τη ζιπραζιδόνη εάν εμφανιστούν σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

*Όψιμη δυσκινησία*

Υπάρχει το ενδεχόμενο η ζιπρασιδόνη να προκαλέσει όψιμη δυσκινησία και άλλα όψιμα εξωπυραμιδικά σύνδρομα μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Οι ασθενείς με διπολική διαταραχή είναι γνωστό ότι είναι ιδιαιτέρως ευαίσθητοι σε αυτή την κατηγορία συμπτωμάτων. Κάτι τέτοιο ισχύει πιο συχνά με την αυξημένη διάρκεια θεραπείας και την προχωρημένη ηλικία. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της χορήγησης ζιπρασιδόνης.

*Σπασμοί*

Συνιστάται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών με ιστορικό σπασμών.

*Ηπατική βλάβη*

Υπάρχει έλλειψη πείρας σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και η ζιπρασιδόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

*Αυξημένος κίνδυνος αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στον πληθυσμό με άνοια*

Ένας κατά περίπου 3 φορές αυξημένος κίνδυνος αγγειακών εγκεφαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες στον πληθυσμό με άνοια με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά. Ο μηχανισμός αυτού του αυξημένου κινδύνου δεν είναι γνωστός. Ένας αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους πληθυσμούς ασθενών. Το Ziprasidone/Actavis θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

*Αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια*

Τα δεδομένα από δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι άνθρωποι με άνοια, που λαμβάνουν αντιψυχωσικά, διατρέχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με εκείνους που δεν λαμβάνουν αγωγή. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή προκειμένου να εκτιμηθεί με ακρίβεια το μέγεθος του κινδύνου και η αιτία του αυξημένου κινδύνου δεν είναι γνωστή.

Το Ziprasidone/Actavis δεν είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία διαταραχών συμπεριφοράς σχετιζόμενων με άνοια.

*Φλεβική θρομβοεμβολή*

Περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχουν αναφερθεί με τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για VTE, θα πρέπει να ταυτοποιούνται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για VTE πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ziprasidone/Actavis και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

*Πριαπισμός*

Περιπτώσεις πριαπισμού έχουν αναφερθεί με τη χρήση αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένης της ζιπρασιδόνης. Αυτή η ανεπιθύμητη αντίδραση, όπως και με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, δεν φαίνεται να είναι δοσο-εξαρτώμενη και δεν συσχετίζεται με την διάρκεια της θεραπείας.

*Υπερπρολακτιναιμία*

Όπως και με άλλα φάρμακα που ανταγωνίζονται τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2, η ζιπρασιδόνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της προλακτίνης. Διαταραχές όπως γαλακτόρροια, αμηνόρροια, γυναικομαστία και ανικανότητα έχουν αναφερθεί με ενώσεις που αυξάνουν την προλακτίνη. Η μακροχρόνια υπερπρολακτιναιμία, όταν συνδέετε με υπογοναδισμό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη οστική πυκνότητα.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες μεταξύ της ζιπρασιδόνης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT. Μία αθροιστική επίδραση της ζιπρασιδόνης και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί, συνεπώς η ζιπρασιδόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά τάξης IA και III, τριοξείδιο του αρσενικού, αλοφαντρίνη, οξική λεβομεθαδύλη, μεσοριδαζίνη, θειοριδαζίνη, πιμοζίδη, σπαρφλοξασίνη, γκατιφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, μεθανοσουλφονική δολασετρόνη, μεφλοκίνη, σερτινδόλη ή σισαπρίδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων της ζιπρασιδόνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σε παιδιά.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο ΚΝΣ / αλκοόλ*

Δεδομένων των πρωτογενών επιδράσεων της ζιπρασιδόνης, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα και με αλκοόλ.

*Επίδραση της ζιπρασιδόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

Μία *in vivo* μελέτη της συγχορήγησης με δεξτρομεθορφάνη δεν κατέδειξε οποιαδήποτε σημαντική αναστολή του CYP2D6 σε συγκεντρώσεις πλάσματος 50% χαμηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται μετά από χορήγηση 40 mg ζιπρασιδόνης δις ημερησίως. *In vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ζιπρασιδόνη μπορεί να αποτελεί έναν μέτριο αναστολέα του CYP2D6 και του CYP3A4. Ωστόσο, είναι απίθανο ότι η ζιπρασιδόνη θα επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτές τις ισομορφές του κυτοχρώματος P450 σε κλινικά σχετικό βαθμό.

Από του στόματος αντισυλληπτικά – Η χορήγηση της ζιπρασιδόνης δεν προκάλεσε οποιεσδήποτε σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική των συστατικών οιστρογόνων (αιθινυλική οιστραδιόλη, ένα υπόστρωμα του CYP3A4) ή προγεστερόνης.

Λίθιο – Η συγχορήγηση ζιπρασιδόνης δεν είχε οποιαδήποτε επίδραση στη φαρμακοκινητική του λιθίου.

Καθώς η ζιπρασιδόνη και το λίθιο σχετίζονται με μεταβολές της καρδιακής αγωγιμότητας, ο συνδυασμός τους μπορεί να ενέχει έναν κίνδυνο φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών. Ωστόσο, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ο συνδυασμός της ζιπρασιδόνης συν λίθιο δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό κίνδυνο, σε σύγκριση με μόνο λίθιο.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη συγχορήγηση του σταθεροποιητή της διάθεσης καρβαμαζεπίνη.

Μια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση ζιπρασιδόνης με βαλπροϊκό είναι απίθανη λόγω της έλλειψης κοινών μεταβολικών οδών για τα δύο φάρμακα. Σε μια μελέτη σε ασθενείς, η συν-χορήγηση ζιπρασιδόνης και βαλπροϊκού οξέος έδειξε ότι οι μέσες συγκεντρώσεις του βαλπροϊκού ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους σε σύγκριση με βαλπροϊκό που χορηγείται με το εικονικό φάρμακο.

*Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ζιπρασιδόνη*

Ο αναστολέας CYP3A4 κετοκοναζόλη (400 mg/ημέρα) αύξησε τις συγκεντρώσεις ορού της ζιπρασιδόνης κατά <40%. Οι συγκεντρώσεις ορού της S-μεθυλ-διυδροζιπρασιδόνης και του σουλφοξειδίου της ζιπρασιδόνης, στον αναμενόμενο Tmax της ζιπρασιδόνης, αυξήθηκαν κατά 55% και 8%, αντίστοιχα. Δεν έχει παρατηρηθεί οποιαδήποτε παράταση του QTc. Οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική λόγω συγχορήγησης ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 είναι απίθανο να έχουν κλινική σημασία, οπότε δεν απαιτείται οποιαδήποτε προσαρμογή της δοσολογίας. Τα in vitro δεδομένα δείχνουν ότι η ζιπρασιδόνη είναι ένα υπόστρωμα Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Η in νίνο συσχέτιση είναι άγνωστη, ωστόσο συν-χορήγηση με γνωστούς αναστολείς της P-gp όπως η βεραπαμίλη, τα μακρολιδικά αντιβιοτικά, η κινιδίνη, η ιτρακοναζόλη και η ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις ζιπρασιδόνης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με επαγωγείς της P-gp όπως η ριφαμπικίνη και το St John Wort θα μπορούσε να προκαλέσει μειωμένες συγκεντρώσεις ζιπρασιδόνης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν θεωρείται η συγχορήγηση.

Η θεραπεία με καρβαμαζεπίνη, 200 mg δις ημερησίως για 21 ημέρες, οδήγησε σε μία μείωση κατά περίπου 35% στην έκθεση στη ζιπρασιδόνη.

Αντιόξινα – πολλαπλές δόσεις αντιόξινων που περιέχουν αργίλιο και μαγνήσιο ή σιμετιδίνης δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζιπρασιδόνης σε συνθήκες λήψης τροφής.

*Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, έχουν υπάρξει αναφορές σεροτονινεργικού συνδρόμου που σχετίζεται χρονικά με τη θεραπευτική χρήση ζιπρασιδόνης σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως οι SSRI (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα χαρακτηριστικά του σεροτονινεργικού συνδρόμου μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, διέγερση, πυρετό, εφίδρωση, αταξία, υπεραντανακλαστικότητα, μυόκλονο και διάρροια.

*Πρωτεϊνική σύνδεση*

Η ζιπρασιδόνη συνδέεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες πλάσματος. Η in vitro πρωτεϊνική σύνδεση της ζιπρασιδόνης στο πλάσμα δεν μεταβλήθηκε από τη βαρφαρίνη ή την προπρανολόλη, δύο φάρμακα με υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης, ούτε μετέβαλλε η ζιπρασιδόνη τη σύνδεση των φαρμάκων αυτών στο ανθρώπινο πλάσμα. Επομένως, η δυνητική εμφάνιση φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη ζιπρασιδόνη λόγω εκτόπισης δεν είναι πιθανή.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας έχουν καταδείξει ανεπιθύμητες επιδράσεις στη διαδικασία της αναπαραγωγής, σε δόσεις που σχετίζονται με τοξικότητα για τη μητέρα ή/και καταστολή. Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

*Κύηση*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε εγκύους. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που λαμβάνουν ζιπρασιδόνη θα πρέπει συνεπώς να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν μία κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης. Καθώς η πείρα στους ανθρώπους είναι περιορισμένη, η χορήγηση ζιπρασιδόνης δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

*Επισήμανση της κατηγορίας αντιψυχωσικών:* Νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένης της ζιπρασιδόνης) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης έχουν κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων στέρησης που μπορεί να ποικίλλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για διέγερση, υπερτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική διαταραχή ή διαταραχή σίτισης. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Το Ziprasidone/Actavis δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Αν η διακοπή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι απαραίτητη, δεν πρέπει να γίνει απότομα.

*Θηλασμός*

Δεν είναι γνωστό το κατά πόσον το η ζιπρασιδόνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να θηλάζουν ένα βρέφος εάν λαμβάνουν ζιπρασιδόνη. Εάν η θεραπεία είναι απαραίτητη, η γαλουχία θα πρέπει να διακόπτεται.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η ζιπρασιδόνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και τον χειρισμό μηχανών. Οι ασθενείς που πιθανότατα θα οδηγήσουν ή θα χειριστούν μηχανές θα πρέπει να προειδοποιούνται καταλλήλως.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Από του στόματος ζιπρασιδόνη έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.1) σε περίπου 6.500 ασθενείς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στις κλινικές μελέτες σχιζοφρένειας ήταν η καταστολή και η ακαθησία. Στις κλινικές μελέτες διπολικής μανίας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν η καταστολή, η ακαθησία, η εξωπυραμιδική διαταραχή και η ζάλη.

Ο πίνακας πιο κάτω, περιέχει ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες βασίζονται σε συνδυαστικές βραχυχρόνιες (4-6 εβδομάδες), σταθερής δόσης μελέτες σχιζοφρένειας και βραχυχρόνιες (3 εβδομάδες), κυμαινόμενης δόσης μελέτες διπολικής μανίας με μία πιθανή ή ενδεχόμενη σχέση με τη θεραπεία με ζιπρασιδόνη και οι οποίες εμφανίστηκαν με επίπτωση μεγαλύτερη από εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, περιλαμβάνονται με Συχνότητα "Άγνωστης συχνότητας" με πλάγια γραμματοσειρά στον παρακάτω κατάλογο.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία και συχνότητα: (πολύ συνήθεις (≥1/10), συνήθεις (≥1/100 έως <1/10), ασυνήθεις (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται πιο κάτω μπορεί επίσης να σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο ή/και τις συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές.

|  |  |
| --- | --- |
| **Κατηγορία Οργάνου Συστήματος****Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου** |
|  |  |
| ***Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*** |
| *Σπάνιες:* | Ρινίτιδα |
| ***Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*** |
| *Ασυνήθεις:* | Αυξημένη όρεξη |
| *Σπάνιες:* | Υποασβεστιαιμία |
| ***Ψυχιατρικές διαταραχές*** |
| *Συνήθεις:* | Ανησυχία |
| *Ασυνήθεις:* | Διέγερση, άγχος, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, εφιάλτες |
| *Σπάνιες:* | Κρίση πανικού, καταθλιπτικό σύμπτωμα, βραδυφρενία, επίπεδο συναίσθημα, ανοργασμία |
| *Άγνωστης συχνότητας:* | Αϋπνία, μανία/υπομανία |
| ***Διαταραχές νευρικού συστήματος*** |
| *Συνήθεις:* | Δυστονία, ακαθησία, εξωπυραμιδική διαταραχή, παρκινσονισμός (συμπεριλαμβανομένων του σημείου οδοντωτού τροχού, της βραδυκινησίας, της υποκινησίας), τρόμος, ζάλη, καταστολή, υπνηλία, κεφαλαλγία |
| *Ασυνήθεις:* | Γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί, όψιμη δυσκινησία, δυσκινησία, σιελόρροια, αταξία, δυσαρθρία, κρίση περιστροφής των οφθαλμικών βολβών, διαταραχές της προσοχής, υπερυπνία, υπαισθησία, παραισθησία, λήθαργος |
| *Σπάνιες:* | Ραιβόκρανο, πάρεση, ακινησία, υπερτονία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών |
| *Άγνωστης συχνότητας:* | Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.5), πάρεση προσώπου |
| ***Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*** |
| *Σπάνιες:* | Λεμφοπενία, αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων |
| ***Καρδιακές διαταραχές*** |
| *Ασυνήθεις:* | Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία |
| *Σπάνιες:* | Παράταση του διορθωμένου διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα |
| *Άγνωστης συχνότητας:* | Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.4) |
| ***Οφθαλμικές διαταραχές*** |
| *Συνήθεις:* | Θάμβος όρασης |
| *Ασυνήθεις:* | Φωτοφοβία |
| *Σπάνιες:* | Αμβλυωπία, διαταραχές της όρασης, κνησμός στους οφθαλμούς, ξηροφθαλμία |
| ***Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου*** |
| *Ασυνήθεις:* | Ίλιγγος, εμβοές |
| *Σπάνιες:* | Ωταλγία |
| ***Αγγειακές διαταραχές*** |
| *Ασυνήθεις:* | Υπερτασική κρίση, υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση |
| *Σπάνιες:* | Συστολική υπέρταση, διαστολική υπέρταση, μεταβαλλόμενη αρτηριακή πίεση |
| *Άγνωστης συχνότητας:* | Συγκοπτικό επεισόδιο, φλεβική θρομβοεμβολή |
| ***Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου*** |
| *Ασυνήθεις:* | Δύσπνοια, κυνάγχη |
| *Σπάνιες:* | Λόξυγκας |
| ***Γαστρεντερικές διαταραχές*** |
| *Συνήθεις:* | Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ξηροστομία, υπερέκκριση σιέλου |
| *Ασυνήθεις:* | Διάρροια, δυσφαγία, γαστρίτιδα, γαστρεντερική ενόχληση, οίδημα της γλώσσας, παχιά γλώσσα, μετεωρισμός |
| *Σπάνιες:* | Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, υδαρείς κενώσεις |
| ***Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*** |
| *Ασυνήθεις:* | Κνίδωση, εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ακμή |
| *Σπάνιες:* | Ψωρίαση, αλλεργική δερματίτιδα, αλωπεκία, οίδημα προσώπου, ερύθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, ερεθισμός του δέρματος |
| *Άγνωστης συχνότητας:* | Υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα, αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα (DRESS) |
| ***Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*** |
| *Συνήθεις:* | Μυοσκελετική δυσκαμψία |
| *Ασυνήθεις:* | Μυοσκελετική δυσφορία, μυϊκές κράμπες, πόνος στα άκρα, δυσκαμψία αρθρώσεων |
| *Σπάνιες:* | Τρισμός |
| ***Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*** |
| *Σπάνιες:* | Ακράτεια ούρων, δυσουρία |
| *Άγνωστης συχνότητας:* | Ενούρηση |
| ***Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού*** |
| *Σπάνιες:* | Στυτική δυσλειτουργία, αυξημένη στύση, γαλακτόρροια, γυναικομαστία |
| *Άγνωστης συχνότητας:* | Πριαπισμός |
| ***Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*** |
| *Άγνωστης συχνότητας:* | *Αναφυλακτική αντίδραση* |
| ***Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*** |
| *Ασυνήθεις:* | *Αυξημένα ηπατικά ένζυμα* |
| *Σπάνια:* | Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική |
| ***Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*** |
| *Συνήθεις:* | Εξασθένιση, κόπωση |
| *Ασυνήθεις:* | Θωρακική δυσφορία, ανώμαλη βάδιση, πόνος, δίψα |
| *Σπάνιες:* | Πυρεξία, αίσθημα θερμού |
| ***Παρακλινικές εξετάσεις*** |
| *Σπάνιες:* | Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος |
|  |  |
| ***Εγκυμοσύνη, λοχεία και περιγεννητικές συνθήκες*** |
| *Άγνωστης συχνότητας:* | Σύνδρομο στέρησης σε νεογνά (βλ. παράγραφο 4.6) |

Σε βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες κλινικές μελέτες της ζιπρασιδόνης στη σχιζοφρένεια και τη διπολική μανία, η επίπτωση των τονικοκλονικών σπασμών και της υπότασης ήταν ασυνήθης, σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ζιπρασιδόνη.

Η ζιπρασιδόνη προκαλεί μία ήπια έως μέτρια δοσο-σχετιζόμενη παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές μελέτες σχιζοφρένειας παρατηρήθηκε μία αύξηση κατά 30 έως 60 msec στο 12,3% (976/7941) των ΗΚΓ καταγραφών από ασθενείς που λάμβαναν ζιπρασιδόνη και στο 7,5% (73/975) των ΗΚΓ καταγραφών από ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία παράταση κατά >60 msec παρατηρήθηκε στο 1,6% (128/7941) και το 1,2% (12/975) των καταγραφών από ασθενείς που λάμβαναν ζιπρασιδόνη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η επίπτωση παράτασης του διαστήματος QTc πάνω από 500 msec ήταν 3 σε συνολικά 3.266 (0,1%) ασθενείς που λάμβαναν ζιπρασιδόνη και 1 σε συνολικά 538 (0,2%) ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Συγκρίσιμα ευρήματα παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες διπολικής μανίας.

Σε κλινικές μελέτες μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης στη σχιζοφρένεια, τα επίπεδα προλακτίνης σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ζιπρασιδόνη ήταν ορισμένες φορές αυξημένα, αλλά, στους περισσότερους ασθενείς, επέστρεψαν στο φυσιολογικό εύρος χωρίς διακοπή της θεραπείας. Επιπροσθέτως, οι δυνητικές κλινικές εκδηλώσεις (π.χ. γυναικομαστία και διόγκωση των μαστών) ήταν σπάνιες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

*Παιδιά και έφηβοι με διπολική μανία και έφηβοι με σχιζοφρένεια*

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διπολική διαταραχή (ηλικίας 10 - 17 ετών), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν με συχνότητα> 10%) ήταν καταστολή, υπνηλία, πονοκέφαλος, κόπωση, ναυτία και ζάλη. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σχιζοφρένειας (ηλικίες 13-17 ετών), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν με συχνότητα> 10%) ήταν η υπνηλία και εξωπυραμιδικές διαταραχές. Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε αυτά τα άτομα ήταν γενικά παρόμοια με αυτά σε ενήλικες ασθενείς με διπολική διαταραχή ή σχιζοφρένεια, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ζιπρασιδόνη.

Η ζιπρασιδόνη συσχετίστηκε με παρόμοια, ήπια έως μέτρια, δοσοεξαρτώμενη παράταση του διαστήματος QT, στην κλινική μελέτη παιδιατρικών ασθενών με διπολική διαταραχή, σε σχέση με εκείνη που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό των ενηλίκων. Τονικοκλονικοί σπασμοί και υπόταση δεν αναφέρθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παιδιατρικές κλινικές δοκιμές για διπολική διαταραχή.

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Τηλ.: + 30 213-2040380/337, Φαξ: + 30 210-6549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr ).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η πείρα με την υπερδοσολογία ζιπρασιδόνης είναι περιορισμένη. Η μεγαλύτερη επιβεβαιωμένη λήψη μίας και μόνης δόσης ζιπρασιδόνης είναι 12.800 mg. Σε αυτή την περίπτωση αναφέρθηκαν εξωπυραμιδικά συμπτώματα και ένα διάστημα QTc 446 msec (χωρίς καρδιακά συμβάματα). Εν γένει, τα πιο συχνά αναφερθέντα συμπτώματα μετά από υπερδοσολογία είναι τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, η υπνηλία, ο τρόμος και το άγχος.

Η πιθανότητα εμφάνισης εμβροντησίας, σπασμών ή δυστονικής αντίδρασης της κεφαλής και του τραχήλου μετά από υπερδοσολογία μπορεί να δημιουργήσει κίνδυνο αναρρόφησης με επαγόμενη έμεση. Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση θα πρέπει να ξεκινά αμέσως και θα πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για την ανίχνευση πιθανών αρρυθμιών. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για τη ζιπρασιδόνη.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά, παράγωγα ινδόλης Κώδικας ATC: N05A E04.

Η ζιπρασιδόνη έχει υψηλή συγγένεια για τους υποδοχείς ντοπαμίνης τύπου 2 (D2) και σημαντικά υψηλότερη συγγένεια για τους υποδοχείς σεροτονίνης τύπου 2A (5HT2A). Ο αποκλεισμός των υποδοχέων, 12 ώρες μετά από μία και μόνη δόση 40 mg, ήταν μεγαλύτερος από 80% για τους υποδοχείς σεροτονίνης τύπου 2A και μεγαλύτερος από 50% για τους D2 υποδοχείς με τη χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων. Η ζιπρασιδόνη αλληλεπιδρά επίσης με τους υποδοχείς σεροτονίνης 5HT2C, 5HT1D και 5HT1A όπου η συγγένειά της για αυτές τις θέσεις είναι ισοδύναμη ή μεγαλύτερη από τη συγγένειά της για τον υποδοχέα D2. Η ζιπρασιδόνη έχει μέτρια συγγένεια για τους μεταφορείς σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης. Η ζιπρασιδόνη επιδεικνύει μέτρια συγγένεια για τους ισταμινικούς H(1)- και α(1)-υποδοχείς. Η ζιπρασιδόνη καταδεικνύει αμελητέα συγγένεια για τους μουσκαρινικούς M(1)-υποδοχείς.

Η ζιπρασιδόνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ανταγωνιστής τόσο των υποδοχέων σεροτονίνης τύπου 2A (5HT2A) όσο και των υποδοχέων ντοπαμίνης τύπου 2 (D2). Έχει διατυπωθεί ο ισχυρισμός ότι η θεραπευτική δράση μεσολαβείται, εν μέρει, από αυτόν τον συνδυασμό ανταγωνιστικών δράσεων. Η ζιπρασιδόνη είναι επίσης ένας ισχυρός ανταγωνιστής των υποδοχέων 5HT2C και 5HT1D, ένας ισχυρός αγωνιστής του υποδοχέα 5HT1A και αναστέλλει τη νευρωνική πρόσληψη νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης.

*Περαιτέρω πληροφορίες από κλινικές μελέτες*

*Σχιζοφρένεια*

Σε μία μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, η ζιπρασιδόνη ήταν αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη διάρκεια της συνέχισης της θεραπείας σε ασθενείς που κατέδειξαν μία αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία: δεν υπήρξαν σαφείς ενδείξεις για την ύπαρξη σχέσης ανάμεσα στη δόση και την ανταπόκριση μεταξύ των ομάδων της ζιπρασιδόνης. Σε αυτή τη μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς τόσο με θετικά όσο και με αρνητικά συμπτώματα, η αποτελεσματικότητα της ζιπρασιδόνης καταδείχθηκε τόσο στα θετικά όσο και στα αρνητικά συμπτώματα.

Η επίπτωση της αύξησης του σωματικού βάρους, η οποία αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στις βραχυχρόνιες (4-6 εβδομάδες) μελέτες σχιζοφρένειας ήταν χαμηλή και πανομοιότυπη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ζιπρασιδόνη και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (και στις δύο περιπτώσεις 0,4%). Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 1 έτους παρατηρήθηκε μία διάμεση απώλεια σωματικού βάρους 1‑3 kg στους ασθενείς που λάμβαναν ζιπρασιδόνη σε σύγκριση με μία διάμεση απώλεια 3 kg στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Σε μία διπλά τυφλή συγκριτική μελέτη σχιζοφρένειας μετρήθηκαν οι μεταβολικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένων του βάρους και των επιπέδων νηστείας της ινσουλίνης, της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, καθώς και ένας δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (IR). Σε ασθενείς που λαμβάνουν ζιπρασιδόνη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές από την έναρξη σε οποιαδήποτε από αυτές τις μεταβολικές παραμέτρους.

*Αποτελέσματα από μεγάλη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας*

Πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη 18.239 ασθενών με σχιζοφρένεια, με περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 1 έτους, για να διαπιστωθεί εάν η επίδραση της ζιπρασιδόνης στο διάστημα QTc συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από αίτια που δεν σχετίζονται με αυτοκτονία. Αυτή η μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε υπό συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής, δεν έδειξε διαφορά στο ποσοστό της συνολικής θνητότητας από αίτια που δεν σχετίζονται με αυτοκτονία, μεταξύ των θεραπειών με ζιπρασιδόνη και ολανζαπίνη (πρωτεύον τελικό σημείο). Η μελέτη δεν έδειξε επίσης διαφορά στα δευτερεύοντα τελικά σημεία της θνητότητας ανεξαρτήτως αιτιολογίας, θνητότητας από αυτοκτονία, και θνητότητας από αιφνίδιο θάνατο. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια μη σημαντική, αριθμητικά μεγαλύτερη επίπτωση στη θνητότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας στην ομάδα της ζιπρασιδόνης. Επίσης, στην ομάδα της ζιπρασιδόνης παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη επίπτωση στις νοσηλείες ανεξαρτήτως αιτιολογίας, κυρίως λόγω διαφορών στον αριθμό των νοσηλειών ψυχιατρικής αιτιολογίας.

*Διπολική Μανία*

Η αποτελεσματικότητα της ζιπρασιδόνης σε ενήλικες με μανία εδραιώθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές μελέτες διάρκειας 3 εβδομάδων, στις οποίες η ζιπρασιδόνη συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο, και σε μία διπλά τυφλή μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων στην οποία η ζιπρασιδόνη συγκρίθηκε με την αλοπεριδόλη και το εικονικό φάρμακο. Σε αυτές οι μελέτες συμπεριλήφθηκαν περίπου 850 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για τη διπολική διαταραχή τύπου Ι με ένα οξύ ή μεικτό επεισόδιο, με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά. Η παρουσία ψυχωσικών χαρακτηριστικών κατά την έναρξη των μελετών ήταν 49,7%, 34,7% ή 34,9%. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση της Κλίμακας Αξιολόγησης της Μανίας (MRS). Η κλίμακα Σφαιρικής Εκτίμησης των Κλινικών για τη Βαρύτητα (CGI-S) ήταν είτε μία συμπρωτεύουσα είτε μία βασική δευτερεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας σε αυτές τις μελέτες. Η θεραπεία με ζιπρασιδόνη (40‑80 mg BID, μέση ημερήσια δόση 120 mg) είχε ως αποτέλεσμα στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση τόσο στη βαθμολογία στην MRS όσο και στη βαθμολογία στη CGI-S κατά την Τελευταία Επίσκεψη (3 εβδομάδες) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, η θεραπεία με αλοπεριδόλη (μέση ημερήσια δόση 16 mg) προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στις βαθμολογίες στην MRS σε σύγκριση με τη ζιπρασιδόνη (μέση ημερήσια δόση 121 mg). Η ζιπρασιδόνη κατέδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με εκείνη της αλοπεριδόλης ως προς την αναλογία των ασθενών που διατήρησαν μία ανταπόκριση στη θεραπεία από την εβδομάδα 3 έως την εβδομάδα 12.

Η αποτελεσματικότητα της ζιπρασιδόνης στη θεραπεία της Διπολικής Διαταραχής Τύπου Ι, σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών), εκτιμήθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 4 εβδομάδων, σε νοσηλευόμενους ή εξωτερικούς ασθενείς (n=237), που πληρούσαν τα κριτήρια της DSM-IV, για μανιακά ή μεικτά επεισόδια Διπολικής Διαταραχής Τύπου Ι, με ή χωρίς ψυχωσικά στοιχεία και είχαν βαθμολογία ≥17 στην κλίμακα Y-MRS, κατά την έναρξη. Σε αυτή τη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, συγκρίθηκε η από του στόματος χορηγούμενη ζιπρασιδόνη με ευέλικτο δοσολογικό σχήμα (80-160 mg/ημέρα (40-80 mg BID) σε δύο διηρημένες δόσεις, για ασθενείς που ζύγιζαν ≥45 kg και 40-80 mg/ημέρα (20-40 mg BID) για ασθενείς που ζύγιζαν <45 kg), σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η ζιπρασιδόνη χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση των 20 mg την πρώτη ημέρα και ακολούθως τιτλοποιήθηκε σε διάστημα 1-2 εβδομάδων, σε δύο ημερήσιες δόσεις, με στόχο το εύρος των 120-160 mg/ημέρα, για ασθενείς με βάρος ≥45 kg ή το εύρος των 60-80 mg/ημέρα για ασθενείς με βάρος <45 kg. Επετράπη η μη ισόποσα διηρημένη δοσολογία, με πρωινές δόσεις κατά 20 mg ή 40 mg χαμηλότερες από τις βραδινές δόσεις. Η ζιπρασιδόνη υπερείχε έναντι του εικονικού φαρμάκου, στη μεταβολή στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας Y-MRS, από την έναρξη έως την εβδομάδα 4. Σε αυτήν την κλινική μελέτη, η μέση τιμή των ημερήσιων δόσεων που χορηγήθηκαν ήταν 119 mg και 69 mg στους ασθενείς που ζύγιζαν ≥45 kg και <45 kg, αντίστοιχα.

Η ζιπρασιδόνη εκτιμήθηκε ως προς την ασφάλεια σε 267 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 έως 17 ετών), οι οποίοι συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες πολλαπλών δόσεων, στη διπολική μανία. Συνολικά 82 παιδιατρικοί ασθενείς με Διπολική Διαταραχή Τύπου Ι έλαβαν θεραπεία με από του στόματος ζιπρασιδόνη, για τουλάχιστον 180 ημέρες.

Σε μια μελέτη 4 εβδομάδων, σε παιδιατρικούς ασθενείς (10-17 ετών), με διπολική μανία, δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν ζιπρασιδόνη και εικονικό φάρμακο στη μέση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη, στο σωματικό βάρος, τη γλυκόζη νηστείας, την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη ή τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας της ζιπρασιδόνης σε παιδιά και εφήβους.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες κλινικές μελέτες που να διερευνούν την αποτελεσματικότητα της ζιπρασιδόνης στην πρόληψη της επανεμφάνισης μανιακών/καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Απορρόφηση*

Μετά από χορήγηση από του στόματος πολλαπλών δόσεων ζιπρασιδόνης με τροφή, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό συνήθως εμφανίζονται από 6 έως 8 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μίας δόσης 20 mg είναι 60% σε συνθήκες λήψης τροφής. Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η βιοδιαθεσιμότητα της ζιπρασιδόνης είναι αυξημένη κατά έως και 100% με την παρουσία τροφής. Συνιστάται συνεπώς η ζιπρασιδόνη να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

*Κατανομή*

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 1,1 l/kg. Η ζιπρασιδόνη συνδέεται σε ποσοστό άνω του 99% με τις πρωτεΐνες ορού.

*Βιομετασχηματισμός και αποβολή*

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης της ζιπρασιδόνη μετά από χορήγηση από του στόματος είναι 6,6 ώρες. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 1-3 ημερών. Η μέση κάθαρση της ζιπρασιδόνης που χορηγείται ενδοφλεβίως είναι 5 ml/min/kg. Περίπου 20% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, και περίπου 66% απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Η ζιπρασιδόνη καταδεικνύει γραμμική κινητική σε ένα εύρος θεραπευτικών δόσεων από 20 έως 80 mg δις ημερησίως σε άτομα που είχαν λάβει τροφή.

Η ζιπρασιδόνη μεταβολίζεται εκτενώς μετά από χορήγηση από το στόμα, ενώ μόνο μία μικρή ποσότητα απεκκρίνεται στα ούρα (<1%) ή τα κόπρανα (<4%) με τη μορφή αμετάβλητης ζιπρασιδόνης. Η ζιπρασιδόνη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω τριών προτεινόμενων μεταβολικών οδών για τη δημιουργία τεσσάρων μειζόνων κυκλοφορούντων μεταβολιτών, το σουλφοξείδιο βενζισοθειαζολικής πιπεραζίνης (BITP), τη σουλφόνη BITP, το σουλφοξείδιο ζιπρασιδόνης και την S-μεθυλ-διυδροζιπρασιδόνης. Η αμετάβλητη ζιπρασιδόνη αντιπροσωπεύει περίπου το 44% του ολικού σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού στον ορό.

Η ζιπρασιδόνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω δύο οδών: τη μείωση και τη μεθυλίωση για την παραγωγή S methyldihydroziprasidone που αντιπροσωπεύει περίπου τα δύο τρίτα του μεταβολισμού, και του οξειδωτικού μεταβολισμού που αντιπροσωπεύει το υπόλοιπο ένα τρίτο. In vitro μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά υποκυτταρικά κλάσματα υποδεικνύουν ότι η S-methyldihydroziprasidone παράγεται σε δύο στάδια. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι το πρώτο βήμα μεσολαβεί κυρίως με χημική αναγωγή με γλουταθειόνη καθώς επίσης και με ενζυματική αναγωγή με αλδεϋδική οξειδάση. Το δεύτερο βήμα είναι η μεθυλίωση που διαμεσολαβείται από θειόλης μεθυλτρανσφεράσης. In vitro μελέτες δείχνουν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο κυτοχρώματος P450 που καταλύει τον οξειδωτικό μεταβολισμό της ζιπρασιδόνης με μια πιθανή μικρή συμβολή των CYP1A2.

Η ζιπρασιδόνη, η S-μεθυλ διυδροζιπρασιδόνη και το σουλφοξείδιο της ζιπρασιδόνης, όταν ελέγχθηκαν *in vitro,* βρέθηκε ότι έχουν κοινές ιδιότητες που μπορεί να αποτελούν προγνωστικό παράγοντα μίας επίδρασης παράτασης του QTc. Η S-μεθυλ διυδροζιπρασιδόνη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο στα κόπρανα μέσω χολικής απέκκρισης με μία μικρή συμβολή του καταλυόμενου από το CYP3A4 μεταβολισμού. Το σουλφοξείδιο της ζιπρασιδόνης απεκκρίνεται από τους νεφρούς και μέσω δευτερεύοντος μεταβολισμού καταλύεται από το CYP3A4.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

Ο φαρμακοκινητικός έλεγχος των ασθενών δεν έχει αποκαλύψει οποιαδήποτε σημαντική φαρμακοκινητική διαφορά μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών.

Δεν έχει παρατηρηθεί οποιαδήποτε σημαντική σχετιζόμενη με την ηλικία ή το φύλο διαφορά στη φαρμακοκινητική της ζιπρασιδόνης. Η φαρμακοκινητική της ζιπρασιδόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως17 ετών, ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων, μετά τη διόρθωση για τις διαφορές στα σωματικά βάρη.

Σε συνέπεια με το γεγονός ότι η νεφρική κάθαρση συμβάλλει πολύ λίγο στη συνολική κάθαρση, δεν σημειώθηκαν προοδευτικές αυξήσεις στην έκθεση στη ζιπρασιδόνη όταν η ζιπρασιδόνη χορηγήθηκε σε ασθενείς με κυμαινόμενο βαθμό νεφρικής λειτουργίας. Η έκθεση στη ζιπρασιδόνη ασθενών με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 30‑60 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 10‑29 ml/min) και σοβαρή (χρήζουσα αιμοκάθαρσης) βλάβη ήταν 146%, 87% και 75% εκείνης των υγιών ασθενών (κάθαρση κρεατινίνης >70 ml/min) μετά από του στόματος χορήγηση 20 mg δις ημερησίως για 7 ημέρες. Είναι άγνωστο το κατά πόσον οι συγκεντρώσεις ορού των μεταβολιτών αυξάνονται σε αυτούς τους ασθενείς.

Επί ήπιας έως μέτριας βλάβης της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh A ή B) που οφείλεται σε κίρρωση, οι συγκεντρώσεις ορού μετά από χορήγηση από το στόμα ήταν 30% υψηλότερες και ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης ήταν περίπου 2 ώρες μεγαλύτερος από ό,τι σε φυσιολογικούς ασθενείς. Η επίδραση της ηπατικής βλάβης στις συγκεντρώσεις ορού των μεταβολιτών είναι άγνωστη.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα ασφαλείας δεν αποκαλύπτουν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας ασφαλείας, γονοτοξικότητας και δυνητικής καρκινογόνου δράσης. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε επίμυες και κονίκλους, η ζιπρασιδόνη δεν έχει επιδείξει ενδείξεις τερατογένεσης. Ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα και μειωμένο βάρος νεογνών παρατηρήθηκαν σε δόσεις που προκαλούν τοξικότητα στη μητέρα, όπως μειωμένο σωματικό βάρος. Αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και καθυστερημένη λειτουργική ανάπτυξη των απογόνων εμφανίστηκαν σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μητέρας που θεωρούνται παρόμοιες με τις μέγιστες συγκεντρώσεις σε ανθρώπους που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο καψακίου

Μαγνήσιο στεατικό

Πυρίτιου άνυδρο κολλοειδές

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο

Καψάκια 20 mg

*Σώμα:*

Τιτανίου διοξείδιο(E171)

Ζελατίνη

*Κάλυμμα:*

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ζελατίνη

Καψάκια 40 mg

*Σώμα και κάλυμμα:*

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ζελατίνη

Καψάκια 60 mg

*Σώμα και κάλυμμα:*

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ζελατίνη

Καψάκια 80 mg

*Σώμα:*

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ζελατίνη

*Κάλυμμα:*

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ζελατίνη

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν έχει εφαρμογή.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 έτη

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

OPA-Al-PVC/Al συσκευασίες blister και περιέκτες δισκίων (HDPE) με καπάκι (LDPE) εύκολου ανοίγματος με δακτύλιο ασφαλείας και αποξηραντικό μέσο (γέλη σιλικόνης).

*Μεγέθη συσκευασιών:*

Συσκευασίες blister: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 και 100 καψάκια, σκληρά.

Περιέκτες δισκίων: 100 καψάκια, σκληρά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Δεν υπάρχουν ειδικές προδιαγραφές.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavikurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Ισλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

20mg: 63492/12-09-2011

40mg: 63493/12-09-2011

60mg: 63494/12-09-2011

80mg: 63495/12-09-2011

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

12-09-2011 /

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<{MM/YYYY}>