

UPUTSTVO ZA LEK



Zeldox[®], 20 mg/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju ziprasidon

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Zeldox i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Zeldox
3. Kako se primenjuje lek Zeldox
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Zeldox
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Zeldox i čemu je namenjen

Lek Zeldox pripada grupi lekova koji se zovu antipsihotici.

Lek Zeldox rastvor za injekcije se koristi za brzo postizanje kontrole uznemirenosti (anksioznosti) u terapiji šizofrenije kod odraslih. Šizofrenija je mentalno oboljenje, psihički poremećaj koji se karakteriše sledećim simptomima: da pacijent čuje, vidi ili oseća stvari koje ne postoje, veruje u nešto što nije istinito. Ovi pacijenti su neuobičajeno sumnjičavi, povučeni, odsutani i imaju poteškoća pri uspostavljanju međuljudskih odnosa, nervozni su, depresivni ili uznemireni (anksiozni).

Lek Zeldox injekcije se može primenjivati maksimalno 3 uzastopna dana.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Zeldox

Postoji mogućnost da ćete ovo uputstvo čitati nakon što ste primili lek Zeldox injekcije prilikom hitnog prijema. Vaš lekar je već uzeo u obzir sledeća upozorenja, ali proverite još jednom sami, u slučaju potrebe za ponovnom primenom leka Zeldox injekcije.

Lek Zeldox ne smete primati:

- Ako ste alergični (preosetljivi) na ziprasidon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6). Znaci alergijske reakcije uključuju osip, svrab, otok lica, otok usana ili otežano disanje.
- Ako imate ili ste bilo kada imali srčanih tegoba, ili ste nedavno imali srčani napad.
- Ako uzimate lekove za lečenje poremećaja srčanog ritma ili lekove koji mogu uticati na srčani ritam.

Takođe, molimo Vas pogledajte deo „Drugi lekovi i Zeldox“.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite Zeldox injekcije:

- ukoliko Vi ili neko iz Vaše porodice ima problema sa stvaranjem krvnih ugrušaka, jer je primena lekova iz ove grupe povezana sa njihovim stvaranjem
- ukoliko imate problema sa jetrom
- ukoliko imate ili ste bilo kada imali konvulzije ili epilepsiju
- ukoliko ste starija osoba (preko 65 godina), bolujete od demencije i imate visok rizik od moždanog udara
- ukoliko imate usporen srčani ritam u mirovanju i/ili Vam je poznato da imate nedostatak elektrolita usled dugotrajnog teškog proliva i povraćanja ili upotrebe diuretika (lekova za izbacivanje viška tečnosti iz organizma)
- ukoliko osećate ubrzane ili nepravilne otkucaje srca, nesvesticu, kolaps ili vrtoglavicu pri ustajanju, što može ukazivati na izmenjenu funkciju srčanog ritma.

Recite Vašem lekaru ukoliko primetite bilo koji od sledećih simptoma:

- ozbiljne reakcije na koži: osip sa plikovima, i mogući ulkusi u ustima, ljuštenje kože, groznica i tačkice na koži – to mogu biti simptomi *Stevens-Johnsonov*-og sindroma. Ove reakcije na koži mogu biti životno ugrožavajuće.

Ukoliko treba da uradite laboratorijske testove krvi ili urina ili testove za ispitivanje funkcije jetre ili srčanog ritma, recite Vašem lekaru da ste primili Zeldox injekcije jer one mogu da izmene rezultate ovih testova.

Drugi lekovi i Zeldox

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate, ili ste donedavno uzimali ili ćete možda uzimati druge lekove, uključujući i one koji se izdaju bez lekarskog recepta.

Lek Zeldox injekcije ne smete primiti ukoliko već uzimate lekove za lečenje poremećaja srčanog ritma ili lekove koji mogu uticati na srčani ritam, kao što su:

- antiaritmici klase IA i III, arsen-trioksid, halofantrin, levometadil acetat, mezoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, dolasetron mesilat, meflohin, sertindol i cisaprid. Ovi lekovi utiču na srčani ritam tako što produžavaju QT interval. Ukoliko imate dodatnih pitanja u vezi sa navedenim, obratite se Vašem lekaru.

Konsultujte se sa Vašim lekarom pre nego što počnete da primete lek Zeldox injekcije.

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate, ili ste donedavno uzimali lekove za terapiju:

- kožnih i gljivičnih infekcija kao što je ketokonazol
- promena raspoloženja (koje variraju od depresije do euforije), uznemirenosti i razdražljivosti (ovi lekovi se nazivaju stabilizatori raspoloženja, npr. litijum, karbamazepin, valproat)
- depresije, uključujući lekove iz grupe SSRI (fluoksetin, paroksetin, sertralin)
- epilepsije (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, etosuksimid)
- Parkinsonove bolesti (levodopa, bromokriptin, ropinirol, pramipeksol).

Molimo pogledajte i deo 2 „Lek Zeldox ne smete primiti”.

Primena leka Zeldox sa hranom i pićima

Nemojte konzumirati alkohol tokom terapije ovim lekom jer uzimanje alkohola može povećati rizik od neželjenih reakcija na lek.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Obavestite Vašeg lekara ako ste trudni, ako mislite da ste trudni, ili planirate trudnoću. Lek Zeldox se ne primenjuje tokom trudnoće osim ako Vaš lekar ne odluči drugačije, jer postoji rizik da ovaj lek može naškoditi plodu. Ukoliko ste u generativnom periodu treba da koristite odgovarajuću kontracepciju.

Novorođenčad čije su majke uzimale antipsihotike tokom poslednjeg tromesečja trudnoće, mogu razviti neželjena dejstva u vidu: drhtavice, zgrčenosti i/ili opuštenosti mišića, pospanosti, uznemirenosti, otežanog disanja, poteškoće prilikom uzimanja hrane. Ukoliko se kod Vašeg deteta javi bilo koji od navedenih simptoma, obratite se lekaru.

Dojenje

Ne smete da dojite dete ukoliko ste na terapiji lekom Zeldox injekcije, jer male količine ovog leka mogu preći u majčino mleko. Ukoliko planirate da dojite dete, razgovarajte sa Vašim lekarom pre primene ovog leka.

Pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta za savet pre uzimanja bilo kog leka.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Zeldox može izazvati pospanost. Ukoliko osetite pospanost tokom primene leka Zeldox, ne treba da upravljate vozilima ili rukujete mašinama.

Zeldox injekcije sadrže natrijum.

Ovaj lek sadrži manje od 20 mg natrijuma po dozi, tj. u osnovi je bez natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Zeldox

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Odrasli

Lek Zeldox se primenjuje putem injekcije u mišić.

Vaš lekar će da odluči koliko leka Zeldox injekcije treba da primite. Uobičajena doza je 10 mg, a nekim pacijentima može biti potrebna primena početne doze od 20 mg. Ako je Vaša prva doza iznosila 10 mg, druga injekcija Vam može biti data nakon dva sata. Ako je Vaša prva doza iznosila 20 mg, druga injekcija Vam može biti data nakon četiri sata.

Vaš lekar će prilagoditi količinu leka Zeldox injekcije Vašem stanju i na taj način će održati kontrolu simptoma bolesti.

Lek Zeldox injekcije se može primenjivati maksimalno 3 uzastopna dana. Nakon toga, lekar Vam može propisati lek Zeldox kapsule za nastavak terapije.

Lek Zeldox injekcije se ne smeju primeniti u venu.

Deca i adolescenti

Ne preporučuje se primena leka Zeldox injekcije kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina).

Stariji pacijenti (preko 65 godina)

Ne preporučuje se primena leka Zeldox injekcije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Ukoliko imate problema sa funkcijom jetre verovatno ćete primiti niže doze od uobičajenih. Vaš lekar će odrediti odgovarajuću dozu za Vas.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Obavestite Vašeg lekara ukoliko imate problema sa funkcijom bubrega, jer to može uticati na dozu leka koju će Vam lekar propisati.

Ako ste primili više leka Zeldox nego što treba

S obzirom na to da ćete primiti dozu leka Zeldox injekcije pod neposrednim nadzorom obučenog medicinskog osoblja, malo je verovatno da ćete dobiti veću dozu leka od propisane. Ukoliko mislite da Vam je ipak data veća doza od potrebne, odmah obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ili idite do najbliže hitne medicinske službe.

Ukoliko ste primili veću dozu nego što bi trebalo, kod Vas se mogu javiti pospanost, drhtavica, konvulzije i nekontrolisani pokreti glave i vrata.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek. Većina neželjenih dejstava su prolaznog karaktera. Nekada može biti teško razlikovati simptome Vaše bolesti od neželjenih dejstava leka.

Vaš lekar mora PREKINUTI primenu Zeldox injekcija ukoliko se kod Vas pojavi bilo koje od sledećih ozbiljnih neželjenih dejstava:

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca, vrtoglavica pri ustajanju, što može ukazivati na izmenjenu srčanu funkciju. Ovo stanje sa opisanim simptomima naziva se posturalna hipotenzija.
- nevoljni/neuobičajeni pokreti, posebno lica i jezika.
- trajna, neuobičajena i bolna erekcija penisa.

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- otok lica, usana, jezika i ždrela, problemi sa gutanjem i disanjem, koprivnjača. Ovo mogu biti simptomi teške alergijske reakcije koja se naziva angioedem.
- groznica, ubrzano disanje, znojenje, ukočenost mišića, drhtavica, otežano gutanje i smanjen nivo svesti. Ovo mogu biti simptomi stanja koje se naziva neuroleptički maligni sindrom.
- kožne reakcije, naročito osip, groznica i otečeni limfni čvorovi mogu biti simptomi stanja koje se naziva reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Ove reakcije mogu biti životno ugrožavajuće.
- konfuzija, uznemirenost, povišena temperatura, znojenje, nedostatak mišićne koordinacije, grčevi u mišićima. Ovo mogu biti simptomi stanja koje se naziva serotoniniski sindrom.
- ubrzani, nepravilni otkucaji srca i nesvestica. Ovo mogu biti simptomi životno ugrožavajućeg stanja koje se naziva „Torsade de pointes“.

Takođe možete osetiti neko od sledećih neželjenih dejstava. Ova moguća neželjena dejstva su generalno blaga do umerena i vremenom se povlače. Ipak, ukoliko neko od navedenih neželjenih dejstava postane teško ili ne prolazi, potrebno je da kontaktirate Vašeg lekara.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- poteškoće sa spavanjem (otežano uspavljanje)
- osećaj uznemirenosti i razdražljivosti
- nemir
- neuobičajeni pokreti: uključujući ukočenost mišića, usporene pokrete, drhtavicu
- pospanost
- glavobolja
- vrtoglavica
- visok krvni pritisak
- nizak krvni pritisak
- mučnina, povraćanje
- zatvor
- suva usta
- osećaj slabosti ili gubitak snage
- osećaj žarenja i/ili bol na mestu primene injekcije
- izražen zamor

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjen apetit

- izražene poteškoće u uspostavljanju međuljudskih odnosa (nesocijalno ponašanje), pojava da vidite ili čujete stvari koje ne postoje
- manija (izuzetna visoka energija raspoloženja, neuobičajeni obrasci razmišljanja i hiperaktivnost)
- poteškoće u kontrolisanju pokreta ili ispuštanje nevoljnih zvukova kao što je krkljanje, šmrkanje, groktanje, poteškoće i/ili nemogućnost pokretanja određenih delova tela, trapavost
- gubitak svesti
- poremećaj govora
- usporen srčani ritam
- gubitak ravnoteže, omaglica
- naleti crvenila
- stomačni problemi kao što je proliv
- pojačano i/ili obilno znojenje
- osip
- simptomi slični gripu
- nelagodnost, crvenilo na mestu primene injekcije
- simptomi obustave nakon prekida terapije
- povećanje enzima jetre

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- inkontinencija (nemogućnost zadržavanja) urina, otežano i bolno mokrenje

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- opuštenost lica
- stvaranje krvnih ugrušaka u venama, posebno venama nogu (simptomi obuhvataju otok, bol i crvenilo noge), koji se mogu putem krvi preneti do pluća gde mogu izazvati bol u grudima i otežano disanje. Ukoliko Vam se jave ovi simptomi, hitno potražite savet lekara.
- nevoljno mokrenje
- simptomi obustave nakon prestanka uzimanja leka kod novorođenčadi
- neuobičajeno lučenja mleka

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Zeldox

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Zeldox posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Uslovi čuvanja neotvorenog leka: čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju. Ne zamrzavati.
 Uslovi čuvanja nakon rekonstitucije leka:

Upotrebiti odmah. Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora u toku 24 časa na temperaturi do 25°C ili 7 dana na temperaturi od 2 do 8°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se rastvaranje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Zeldox

Aktivna supstanca je ziprasidon.

Prašak za rastvor za injekciju:

Jedna bočica sadrži 20 mg ziprasidona (u obliku ziprasidon-mesilat, trihidrata).

Rastvarač za rastvor za injekciju:

Jedna ampula sadrži 1,2 mL vode za injekcije.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za injekciju sadrži 20 mg ziprasidona.

Pomoćne supstance su:

Prašak za rastvor za injekciju: sulfobutil etar beta-ciklodekstrin-natrijum.

Rastvarač za rastvor za injekciju: voda za injekcije.

Kako izgleda lek Zeldox i sadržaj pakovanja

Prašak: beli do skoro beli liofilizovani prašak.

Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor.

Rekonstituisani rastvor: bistar rastvor bez prisustva vidljivih čestica.

Unutrašnje pakovanje:

Prašak: bočica od bezbojnog stakla tip I sa zatvaračem od butil gume i aluminijumskom kapicom sa plastičnim poklopcem (flip-off).

Rastvarač: ampula od bezbojnog stakla tip I.

Spoljnje pakovanje:

Složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom i jednu ampulu sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD,
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač:

FAREVA AMBOISE,
29 Route des Industries, Zone Industrielle, Poce Sur Cisse, Francuska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Maj, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-02292-16-001 od 03.05.2017.

----->
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Ziprasidon prašak i rastvarač za rastvor za injekciju je indikovano za brzo postizanje kontrole agitacije kod pacijenata koji boluju od shizofrenije, kada se oralna terapija smatra neodgovarajućom, i u trajanju od maksimalno tri uzastopna dana.

Intramuskularnu primenu ziprasidona potrebno je obustaviti i preći na oralnu primenu leka što je pre klinički moguće.

Doziranje i način primeneDoziranje

Isključivo za intramuskularnu primenu.

Ne sme se primenjivati intravenski!

Terapija intramuskularnom formulacijom se primenjuje samo kod pacijenata kod kojih se terapija oralnim formulacijama smatra neodgovarajućom.

Odrasli

Preporučuje se doza od 10 mg i primenjuje se po potrebi sve do maksimalne doze od 40 mg dnevno. Doze od 10 mg mogu se primenjivati na svaka 2 sata. Nekim pacijentima može biti potrebna početna doza od 20 mg uz primenu dodatnih 10 mg nakon 4 sata od početne doze. Doze od 10 mg mogu se primenjivati svaka 2 sata do maksimalne dnevne doze od 40 mg. Intramuskularna primena ziprasidona u trajanju dužem od 3 uzastopna dana nije ispitivana.

Ukoliko je indikovana dugotrajna terapija, intramuskularnu primenu je potrebno zameniti, što je pre klinički moguće, kapsulama ziprasidon hidrohlorida za oralnu upotrebu (do 80 mg dva puta dnevno).

Stariji pacijenti

Kliničko iskustvo sa primenom intramuskularnih injekcija kod starijih pacijenata (starijih od 65 godina) je ograničeno. Primena intramuskularnih injekcija se ne preporučuje kod ovih pacijenata (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Ziprasidon u obliku intramuskularne injekcije treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom (videti odeljak Farmakokinetički podaci).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, treba razmotriti primenu nižih doza (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Farmakokinetički podaci).

Za uputstvo o rekonstituciji, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka.

Kontraindikacije

Poznata preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci;
Poznato produženje QT intervala, uključujući sindrom kongenitalno produženog QT intervala;
Skori akutni infarkt miokarda;
Dekompenzovana srčana insuficijencija;
Aritmije koje zahtevaju terapiju antiaritmici klase IA i III;
Istovremeno lečenje lekovima koji produžavaju QT interval: antiaritmici klase IA i III, arsen trioksid, halofantrin, levometadil acetat, mezoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, dolasetron mesilat, meflohin, sertindol ili cisaprid (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija)

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

QT interval

Ziprasidon izaziva blago do umereno, dozno-zavisno, produženje QT intervala (videti odeljke Neželjena dejstva i Farmakodinamski podaci).

Ziprasidon ne treba istovremeno primenjivati sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval (videti odeljke Kontraindikacije i Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Ziprasidon treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa značajnom bradikardijom. Disbalans elektrolita kao što su hipokalemija i hipomagnezemija povećavaju rizik od malignih aritmija i stoga ih treba korigovati pre početka lečenja ziprasidonom. Kod pacijenata sa stabilnim srčanim oboljenjem, treba izvršiti EKG pregled pre početka lečenja ziprasidonom.

Ukoliko se u toku lečenja pojave simptomi kao što su palpitacije, vertigo, sinkopa ili konvulzije, treba uzeti u obzir mogućnost pojave malignih aritmija i uraditi kardiološku dijagnosiku, uključujući i pregled EKG-a. Ukoliko je QTc interval >500 msec, preporučuje se prestanak terapije (videti odeljak Kontraindikacije).

Postoje retki postmarketinški izveštaji o pojavi „*torsade de pointes*“, kod pacijenata sa prisutnim višestrukim faktorima rizika koji uzimaju ziprasidon.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene ziprasidona u vidu intramuskularne injekcije nije ustanovljena kod dece i adolescenata.

Stariji pacijenti (>65 godina)

Klinička ispitivanja nisu uključila dovoljan broj starijih pacijenata da bi se dale odgovarajuće preporuke za doziranje. Stoga se intramuskularna primena ziprasidona u ovoj populaciji ne preporučuje.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Neuroleptički maligni sindrom (NMS) je redak, ali potencijalno fatalan kompleks, opisan pri primeni antipsihotičkih lekova, uključujući i ziprasidon. U slučaju razvoja neuroleptičkog malignog sindroma svi antipsihotični lekovi se moraju odmah obustaviti.

Ozbiljne neželjene reakcije na nivou kože

U toku primene ziprasidona prijavljene su reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS*). *DRESS* podrazumeva kombinaciju tri ili više sledećih reakcija: kožne reakcije (kao što su osip ili ekfolijativni dermatitis), eozinofilija, groznica, limfadenopatija i jedna ili više sistemskih komplikacija kao što su hepatitis, nefritis, pneumonitis, miokarditis i perikarditis.

Prijavljene su i druge ozbiljne neželjene reakcije na koži poput *Stevens-Johnsonov*-og sindroma u toku primene ziprasidona.

Ozbiljne neželjene reakcije na koži ponekad mogu dovesti do smrtnog ishoda. Ukoliko se jave ozbiljne kožne reakcije, treba odmah prekinuti primenu ziprasidona.

Kardiovaskularni poremećaji

Klinička ispitivanja nisu uključila dovoljan broj pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima. Bezbednost primene ziprasidona intramuskularnim putem nije ustanovljena kod ove populacije (videti odeljak Kontraindikacije).

Krvni pritisak

Vrtoglavica, tahikardija i posturalna hipotenzija mogu se javiti kod pacijenata posle intramuskularne injekcije ziprasidona. Zabeleženi su i izolovani slučajevi hipertenzije. Oprez je neophodan, posebno kod ambulantnih pacijenata.

Tardivna diskinezija

Kao i kod drugih antipsihotika, i kod ziprasidona postoji potencijal da nakon dugotrajne terapije izazove tardivnu diskineziju i druge tardivne ekstrapiramidalne sindrome. Ukoliko se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je smanjiti dozu ili razmotriti obustavljanje terapije ziprasidonom.

Konvulzije

Kao i kod ostalih antipsihotika, savetuje se oprez u lečenju pacijenata sa konvulzijama u anamnezi.

Oštećenje funkcije jetre

Nema dovoljno iskustva kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre. Ziprasidon treba primenjivati sa oprezom kod ovih pacijenata (videti odeljke Doziranje i način primene i Farmakokinetički podaci).

Povećan rizik od cerebrovaskularnih događaja kod pacijenata sa demencijom

U randomiziranoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji u populaciji starijih pacijenata sa demencijom lečenih nekim atipičnim antipsihotičnim lekovima, zabeleženo je trostruko povećanje rizika od cerebrovaskularnih događaja. Mehanizam ovog povećanja rizika je nepoznat. Ne može se isključiti ni povećanje rizika pri terapiji drugim antipsihoticima ili kod ostalih populacija pacijenata. Ziprasidon bi trebalo primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa faktorima rizika za nastanak moždanog udara.

Povećan mortalitet kod starijih pacijenata sa demencijom

Podaci iz dve velike opservacione studije su pokazali da stariji pacijenti sa demencijom koji su lečeni antipsihoticima imaju blago povećan rizik od smrtnosti u odnosu pacijente koji nisu lečeni antipsihoticima. Podaci nisu dovoljni da bi se dala precizna procena značaja ovog rizika. Uzrok povećanog rizika takođe nije poznat.

Zeldox nije odobren za terapiju poremećaja ponašanja udruženih sa demencijom.

Venska tromboembolija

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE) kod pacijenata lečenih antipsihoticima. Kako ovi pacijenti već imaju stečene faktore rizika za razvoj VTE, sve faktore za razvoj VTE treba identifikovati pre započinjanja/tokom terapije ziprasidonom i preduzeti odgovarajuće preventivne mere.

Prijapizam

Prijavljeni su slučajevi prijavizma pri upotrebi antipsihotika, uključujući ziprasidon. Čini se da ova neželjena reakcija, kao i kod drugih psihotropnih lekova, ne zavisi od doze niti je povezana sa dužinom trajanja terapije.

Postmarketinški izveštaji o mortalitetu

Kao i kod drugih intramuskularno primenjenih antipsihotika, zabeleženi su smrtni slučajevi nakon što je ziprasidon primenjen intramuskularno, obično kod pacijenata sa istovremeno prisutnim višestrukim faktorima rizika. Iako uzročno-posledična veza nije ustanovljena, intramuskularnu primenu ziprasidona treba sprovoditi sa oprezom.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke i farmakodinamske studije sa ziprasidonom i drugim lekovima koji produžavaju QT interval nisu sprovedene. Pošto se aditivni efekat ovih lekova i ziprasidona ne može isključiti, ziprasidon ne treba primenjivati sa lekovima koji produžavaju QT interval, kao što su: antiaritmici klase IA i III, arsen trioksid, halofantrin, levometadil acetat, mezoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, dolasetron mesilat, meflohin, sertindol ili cisaprid (videti odeljak Kontraindikacije).

CNS lekovi/alkohol

Imajući u vidu primarno delovanje ziprasidona na CNS, neophodan je oprez kada se uzima u kombinaciji sa drugim lekovima koji deluju centralno, uključujući i alkohol.

Dejstvo ziprazidona na druge lekove

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo sa oralnim formulacijama ziprasidona.

In vivo ispitivanja sa dekstrometorfanom nisu pokazala značajnu inhibiciju CYP2D6 pri koncentraciji u plazmi 50% nižoj u odnosu na onu koja se postiže pri primeni 40 mg ziprasidona dva puta dnevno. *In vitro* podaci ukazuju da ziprasidon može biti slab inhibitor CYP2D6 i CYP3A4. Ipak, nije verovatno da će ziprasidon uticati na farmakokinetiku lekova koji se metabolišu putem citohrom P450 izoformi u klinički značajnoj meri.

Oralni kontraceptivi – primena ziprasidona ne dovodi do značajnih promena u farmakokinetici komponente estrogena (etinil estradiola, supstrata za CYP3A4) ili progesterona.

Litijum – istovremena primena ziprasidona nije uticala na farmakokinetiku litijuma.

Dejstvo drugih lekova na ziprasidon

Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4, u dozi od 400 mg/dan, doveo je do porasta koncentracije ziprasidona u plazmi za manje od 40%. Koncentracije u serumu S-metil-dihidroziprasidona i ziprasidon sulfoksida, u odnosu na očekivano T_{max} ziprasidona, bile su povećane za 55% odnosno 8%. Nije zapaženo dodatno produženje QTc intervala. Nije verovatno da će promene u farmakokinetici izazvane istovremenom primenom snažnih CYP3A4 inhibitora biti od kliničkog značaja, i zbog toga nije potrebno podešavanje doze.

Karbamazepin u dozi od 200 mg dva puta dnevno, u periodu od 21 dan, doveo je do pada koncentracije ziprasidona u plazmi za oko 35%.

Antacidi – višestruke doze antacida koje sadrže aluminijum i magnezijum, kao ni cimetidin, nisu imale klinički značajan efekat na farmakokinetiku ziprasidona u ispitivanjima nakon unosa hrane.

Serotoninerški lekovi

Postoje izveštaji o izolovanim slučajevima prolaznog serotoninskog sindroma povezanog sa terapijskom primenom ziprasidona u kombinaciji sa drugim serotoninerškim lekovima, kakvi su SSRI (videti odeljak Neželjena dejstva)

Klinička slika serotoninskog sindroma može uključiti konfuziju, agitiranost, groznicu, znojenje, ataksiju, hiperrefleksiju, mioklonus i dijareju.

Vezivanje za proteine

Ziprasidon se intenzivno vezuje za proteine plazme. Vezivanje ziprasidona za proteine plazme *in vitro* nije bilo izmenjeno varfarinom ili propranololom, dva leka koja se u velikoj meri vezuju za proteine plazme, niti je ziprasidon izmenio vezivanje ovih lekova u humanoј plazmi. Zato je potencijal za interakcije sa ziprasidonom usled istiskivanja iz veze sa proteinima plazme malo verovatan.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Studije reproduktivne toksičnosti pokazuju neželjene efekte na reproduktivni proces u dozama koje se mogu dovesti u vezu sa toksičnošću kod majke i/ili sedacijom. Ne postoje dokazi o teratogenosti ziprasidona (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka).

Trudnoća

Nisu sprovedena ispitivanja kod trudnica. Žene u generativnom periodu treba da primenjuju odgovarajuće metode kontracepcije. Pošto su iskustva kod ljudi ograničena, primena ziprasidona ne preporučuje se u trudnoći osim ukoliko očekivana korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Klasni efekat antipsihotika

Kod novorođenčadi koja su bila izložena antipsihotičnim lekovima tokom trećeg trimestra trudnoće postoji povećan rizik od pojave neželjenih reakcija koje uključuju ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome obustave leka i mogu varirati u težini i dužini trajanja nakon porođaja. Zabeležena je agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaji vezani za uzimanje hrane, tako da se savetuje pažljivo praćenje ove novorođenčadi.

Dojenje

Nije poznato da li se ziprasidon izlučuje u majčinom mleku. Pacijentkinje treba savetovati da ne doje ukoliko primaju ziprasidon. Ukoliko je terapija ziprasidonom neophodna, dojenje treba prekinuti.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ziprasidon može izazvati pospanost i može uticati na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ni da rukuju mašinama tokom terapije ovim lekom.

Neželjena dejstva

Ziprasidon intramuskularno

Navedena tabela sadrži neželjene događaje zabeležene u ispitivanjima faze 2/3 čija je korelacija sa primenom ziprasidona okarakterisana kao moguća, verovatna ili nepoznata. Najčešće neželjene reakcije bile su mučnina, sedacija, vrtoglavica, bol na mestu primene injekcije, glavobolja i somnolencija.

Sve neželjene reakcije navedene su prema klasi i učestalosti kao: *veoma česte* ($\geq 1/10$), *česte* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *povremene* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *retke* ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), *veoma retke* ($< 1/10000$), *nepoznata učestalost* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Lista neželjenih reakcija koje su date u tabeli dole mogu biti povezane sa postojećim oboljenjem i/ili istovremenom terapijom.

Klasa sistema organa	Veoma česta $\geq 1/10$	Česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Retka $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji imunskog sistema					Anafilaktička reakcija, peosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane			Smanjenje apetita		
Psihijatrijski poremećaji		Agitacija, nesanica	Manija, psihotični poremećaj, nesocijalno ponašanje, tikovi		Hipomanija
Poremećaji nervnog sistema		Distonija, ekstrapiramidalni poremećaj, akatizija, tremor, somnolencija, glavobolja, vrtoglavica, sedacija	Sinkopa, diskinezija, parkinsonizam, rigiditet sa fenomenom zupčanika, dizartrija, dispraksija, posturalna vrtoglavica		Neuroleptički maligni sindrom, serotoninški sindrom, opuštenost lica, tardivna diskinezija

Klasa sistema organa	Veoma česta ≥ 1/10	Česta ≥ 1/100 do < 1/10	Povremena ≥ 1/1000 do < 1/100	Retka ≥ 1/10000 do < 1/1000	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo		
Kardiološki poremećaji		Tahikardija	Bradikardija		Torsade de pointes
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija, hipotenzija	Ortostatska hipotenzija, naleti crvenila		Venska tromboembolija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Laringospazam		
Gastrointestinalni poremećaji		Povraćanje, mučnina, konstipacija, suva usta	Dijareja, retke stolice	Disfagija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Hiperhidroza, osip		Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Ukočenost mišića			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Inkontinencija urina, dizurija	Enureza
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					Simptomi obustave nakon prestanka uzimanja leka kod novorođenčeta
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Prijapizam		Galaktoreja
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija, pečenje na mestu primene injekcije, zamor	Simptomi obustave nakon prestanka uzimanja leka, bolest slična gripu, nelagodnost i iritacija na mestu primene injekcije		
Ispitivanja			Smanjenje krvnog pritiska, povećanje enzima jetre		

Najčešći kardiovaskularni neželjeni događaji zabeleženi u kliničkim ispitivanjima sa fiksnom dozom ziprasidona primenjenog intramuskularno bili su: vrtoglavica (10 mg – 11%, 20 mg – 12%), tahikardija (10 mg – 4%, 20 mg – 4%) i posturalna vrtoglavica (10 mg – 2%, 20 mg – 2%), ortostatska hipotenzija (20 mg – 5%) i hipotenzija (10 mg – 2%).

U premarketinškim kliničkim ispitivanjima sa fiksnom dozom ziprasidona primenjenog kao intramuskularna injekcija, povišen krvni pritisak i hipertenzija su primećeni kod 2,2% pacijenata koji su primali 10 mg ziprasidona i povišen krvni pritisak kod 2,8% pacijenata koji su primali 20 mg ziprasidona.

U kratkotrajnim i dugotrajnim kliničkim ispitivanjima primene ziprasidona kod pacijenata sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, učestalost tonično kloničkih grčeva i hipotenzije bila je povremena, i zabeležena je kod manje od 1% pacijenata koji su lečeni ziprasidonom.

Ziprasidon je uzrokovao blago do umereno dozno-zavisno produženje QT intervala (videti odeljak Farmakodinamski podaci). U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa shizofrenijom produženje od 30-60 msec je zabeleženo na EKG traci kod 12,3% (976/7941) pacijenata lečenih ziprasidonom i kod 7,5% (73/975) pacijenata koji su bili na placebo. Produženje veće od 60 msec zabeleženo je na EKG traci kod 1,6% (128/7941) pacijenata lečenih ziprasidonom i 1,2% (12/975) pacijenata koji su bili na placebo. Učestalost produženja QT intervala većeg od 500 msec zabeleženo je kod 3 od ukupno 3266 (0,1%) pacijenata koji su primali ziprasidon i kod 1 pacijenta od ukupno 538 (0,2%) koji su bili na placebo. Upporedive vrednosti su dobijene i u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa bipolarnom manijom.

U kliničkim ispitivanjima koja su pratila dugotrajnu terapiju održavanja kod pacijenata sa shizofrenijom, uočeno je da ponekad dolazi do povećanja nivoa prolaktina, ali kod najvećeg broja pacijenata vrednosti prolaktina se vraćaju na normalni nivo bez prekida primene ziprasidona. Takođe, veoma retko su uočene i kliničke manifestacije (kao npr. ginekomastija i povećanje grudi).

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Iskustva sa preoziranjem ziprasidonom su ograničena. Najveća potvrđeno uzeta pojedinačna oralna doza iznosila je 12800 mg. U ovom slučaju zabeleženi su ekstrapiramidalni simptomi i QTc interval od 446 msec (bez srčanih sekvela). Uopšte, u slučajevima preoziranja najčešće zabeleženi simptomi su ekstrapiramidalni simptomi, pospanost, tremor i anksioznost.

Mogućnost pojave smanjene svesti, konvulzija ili distoničnih reakcija glave i vrata, nakon preoziranja, može stvoriti rizik od aspiracije pri indukovanom povraćanju. Potrebno je uspostaviti kardiovaskularni nadzor odmah i on treba da obuhvati kontinuirani EKG monitoring, da bi se otkrile moguće aritmije. Ne postoji specifičan antidot za ziprasidon.

Lista pomoćnih supstanci

Prašak za rastvor za injekciju:
sulfobutil etar beta-ciklodekstrin-natrijum

Rastvarač za rastvor za injekciju:
voda za injekcije

Inkompatibilnost

Ovaj lek se rastvara isključivo sa vodom za injekcije.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:
Tri (3) godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije leka:

Upotrebiti odmah. Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora u toku 24 časa na temperaturi do 25°C ili 7 dana na temperaturi od 2 do 8°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se rastvaranje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorenog leka: čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju. Ne zamrzavati. Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije videti odeljak Rok upotrebe

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Prašak: bočica od bezbojnog stakla tip I sa zatvaračem od butil gume i aluminijumskom kapicom sa plastičnim poklopcem (flip-off).

Rastvarač: ampula od bezbojnog stakla tip I.

Spoljnje pakovanje:

Složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom i jednu ampulu sa rastvaračem i Uputstvo za lek .

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Sadržaj bočice sa praškom se rekonstituiše dodavanjem 1,2 mL priloženog rastvarača (voda za injekcije) da se dobije rastvor za injekciju koji sadrži 20 mg ziprasidona po mL, i mučka se dok ne dođe do potpunog rastvaranja. Koriste se samo bistri rastvori, bez vidljivih čestica. Iz svake bočice treba da se izvuče samo jedna doza (0,5 mL što odgovara 10 mg ziprasidona, ili 1 mL što odgovara 20 mg ziprasidona), a neupotrebljeni ostatak treba odbaciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.