



Zeldox 40 mg
Gélule, boîte de 30

Ziprasidone

Date : 25/12/2015, V0.01

Pays de ref: Allemagne

Tunisia

Mention légale Longue

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZELDOX® 40 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ZELDOX 40 mg gélules :

Chaque gélule contient du chlorhydrate de ziprasidone monohydraté, soit 40 mg de ziprasidone.

Excipients

ZELDOX 40 mg gélules :

Chaque gélule contient 87,83 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

ZELDOX 40 mg gélules :

Gélules bleues de taille 4 portant les inscriptions « Pfizer » et « ZDX 40 »

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le ziprasidone est utilisé dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

Le ziprasidone est utilisé chez les adultes et la population pédiatrique de 10 à 17 ans pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes de troubles bipolaires pour un degré de gravité pouvant aller jusqu'à modéré (la prévention des épisodes de troubles bipolaires n'a pas été démontrée - voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La posologie recommandée dans le traitement en phase aiguë de la schizophrénie et des troubles bipolaires est de 40 mg deux fois par jour à prendre avec de la nourriture. La posologie peut être ajustée jusqu'à 80 mg maximum deux fois par jour en fonction de la réponse clinique du patient. Si nécessaire, la posologie maximale recommandée peut être atteinte dès le 3^e jour de traitement.

La dose maximale ne doit en aucun cas être dépassée, car la tolérance des doses au-delà de

160 mg/jour n'a pas été démontrée et le ziprasidone a été associé à un allongement de l'intervalle QT lié au dosage (voir rubriques 4.3 et 4.4).

La dose d'entretien de ziprasidone pour le traitement des patients schizophrènes doit être aussi basse que possible ; dans de nombreux cas une dose de 20 mg deux fois par jour peut déjà suffire.

Patients âgés

Une dose initiale plus faible n'est généralement pas indiquée, mais elle doit être envisagée pour les plus de 65 ans, si les facteurs cliniques vont dans ce sens.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, aucun ajustement posologique n'est requis (voir rubrique 5.2).

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques, des doses plus faibles doivent être envisagées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Troubles bipolaires

Chez les jeunes patients âgés de 10 à 17 ans, la dose recommandée dans le traitement aigu des troubles bipolaires est de 20 mg le 1^{er} jour en dose unique et doit être absorbée avec un repas. Puis le ziprasidone doit être administré deux fois par jour en prises séparées et toujours au cours d'un repas. Sur une période de 1 à 2 semaines, on doit envisager chez les patients présentant une masse corporelle de 45 kg et plus une dose cible comprise entre 120 à 160 mg/jour et chez les patients d'un poids inférieur à 45 kg une dose cible allant de 60 à 80 mg/jour. La posologie suivante devra évoluer, en fonction de l'état clinique de chacun, dans une plage comprise entre 80 et 160 mg/jour pour les patients de 45 kg et plus ou pour les patients d'un poids inférieur à 45 kg dans une plage comprise entre 40 et 80 mg/jour. Dans l'étude clinique, une posologie asymétrique était possible avec une prise matinale de 20 ou 40 mg inférieure à la prise du soir (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Il est impératif de ne pas dépasser la dose maximale selon le poids, car le profil de tolérance au-dessus de la dose maximale (160 mg/jour pour les enfants présentant une masse corporelle de 45 kg et plus et 80 mg/jour pour les enfants d'une masse corporelle inférieure à 45 kg) n'a pas été confirmé et le ziprasidone est associé à un allongement de l'intervalle QT lié à la dose (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Schizophrénie :

La tolérance et l'efficacité du ziprasidone chez les patients pédiatriques atteints de schizophrénie n'ont pas été prouvées (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allongement connu de l'intervalle QT
- Syndrome du QT long congénital
- Antécédents récents d'un infarctus du myocarde aigu
- Insuffisance cardiaque non compensée
- Troubles du rythme cardiaque traités par antiarythmiques de classes IA et III
- La co-administration avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT, comme les antiarythmiques des classes IA et III, le trioxyde d'arsenic, l'halofantrine, l'acétate de lévométhadyl, la mésoridazine, la thioridazine, le pimozide, la sparfloxacin, la gatifloxacin, la moxifloxacin, le mésilate de dolasetron, la méfloquine, le sertindole ou le cisapride (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'identifier les patients pour lesquels un traitement par ziprasidone est contre-indiqué, les antécédents médicaux, l'anamnèse familiale ainsi qu'un examen corporel sont nécessaires (voir rubrique 4.3).

Intervalle QT

Le ziprasidone entraîne un allongement léger à modéré de l'intervalle QT lié à la dose (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le ziprasidone ne doit pas être pris en concomitance avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5). La prudence est de mise chez les patients présentant une bradycardie marquée. Les troubles électrolytiques comme l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie maligne et doivent être corrigés avant le début du traitement par ziprasidone. Chez les patients présentant des affections cardiaques durables, envisager un contrôle par électrocardiogramme avant le début du traitement.

À l'apparition de symptômes cardiaques tels que palpitations, vertiges, syncopes ou crises d'épilepsie, envisager la possibilité de troubles malins du rythme cardiaque et effectuer un bilan cardiaque y compris un ECG. Si la longueur de l'intervalle QT_C dépasse 500 millisecondes, il est recommandé d'interrompre le traitement (voir rubrique 4.3).

Après sa mise sur le marché, des cas rares de torsades de pointes ont été rapportés chez les patients sous ziprasidone présentant de multiples facteurs de risques.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du ziprasidone dans le traitement des patients pédiatriques atteints de schizophrénie n'ont pas été établies.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le SMN est un complexe symptomatique rare mais potentiellement dangereux qui a été observé avec les neuroleptiques, y compris le ziprasidone. Le traitement du SMN doit s'accompagner d'un arrêt immédiat de toutes prises de neuroleptiques.

Effets indésirables cutanés sévères

La toxidermie avec éosinophilie et des symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été signalés en lien avec la prise de ziprasidone. DRESS comporte une combinaison de trois des symptômes suivants ou plus : effets indésirables cutanés (par exemple éruption cutanée ou dermatite exfoliante), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et une ou plusieurs complications systémiques telles que l'hépatite, la néphrite, la pneumonite, la myocardite et la péricardite.

D'autres effets indésirables sévères cutanés, tels que le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés en lien avec la prise de ziprasidone.

Les effets indésirables cutanés sévères ont parfois eu une issue fatale. Le ziprasidone doit être arrêté en cas d'apparition d'effets indésirables cutanés sévères.

Dyskinésie tardive

Le ziprasidone est susceptible de causer après un traitement de longue durée des dyskinésies tardives ou d'autres syndromes extrapyramidaux tardifs. D'après l'expérience, ces effets indésirables sont plus susceptibles de survenir chez les patients souffrant de troubles bipolaires. Ils surviennent plus souvent suite à un traitement de longue durée et chez les personnes d'un âge avancé. Si les signes d'une dyskinésie tardive se manifestent, envisager une réduction posologique ou un arrêt du traitement par ziprasidone.

Crises d'épilepsie

La prudence est de mise pour le traitement des patients avec des antécédents de crises d'épilepsie.

Insuffisance hépatique

On ne dispose pas de connaissances suffisantes concernant les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave. Chez ce groupe de patients, le ziprasidone doit être prescrit avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Médicaments contenant du lactose

Étant donné que les gélules contiennent du lactose (voir rubrique 6.1), les patients présentant les signes cliniques rares et héréditaires d'une intolérance au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre Zeldox en gélules.

Risque accru d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de démence

Dans des études cliniques randomisées et contrôlées par placebo chez des patients souffrant de démence et traités par des antipsychotiques atypiques, un risque accru de près du triple d'accidents vasculaires cérébraux indésirables a été observé. Le mécanisme ayant entraîné cette élévation du risque reste inconnu. On ne peut exclure que cet effet se manifeste également lors de l'administration d'autres antipsychotiques ou chez d'autres groupes de patients. C'est pourquoi le ziprasidone doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque accru d'AVC.

Mortalité accrue chez les personnes âgées souffrant de démence

Les résultats de deux grandes études relatives à l'administration du traitement ont montré que les personnes âgées souffrant de démence et traitées par des antipsychotiques présentaient un risque de mortalité légèrement plus élevé par rapport aux personnes non traitées. Toutefois, ces résultats ne suffisent pas à évaluer le niveau exact du risque potentiel. La raison de cet accroissement du risque demeure inconnue.

Zeldox n'est pas autorisé pour le traitement des troubles comportementaux associés à la démence.

Risque de thromboembolie

Des cas de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ont été rapportés en cas de co-administration d'antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risques accrus à la MTEV, tous les facteurs de risques possibles liés à la MTEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par ziprasidone et des mesures de prévention s'imposent.

Priapisme

Des cas de priapisme ont été rapportés en association avec l'administration d'antipsychotiques, y compris le ziprasidone. Comme pour d'autres médicaments psychotropes, cet effet indésirable ne semble pas être lié à la dose ni à la durée du traitement.

Hyperprolactinémie

À l'instar des autres médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂, le ziprasidone peut accroître la concentration en prolactine. En co-administration avec des substances qui augmentent la concentration en prolactine, des troubles tels que galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie et impuissance ont été rapportés. Une hyperprolactinémie persistante peut, si elle est accompagnée d'hypogonadisme, conduire à une réduction de la densité osseuse.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude pharmacocinétique ou pharmacodynamique sur le ziprasidone et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT n'a été menée. Étant donné qu'on ne peut toutefois pas exclure un effet additif du ziprasidone et de ces médicaments, le ziprasidone ne doit pas être administré avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques des classes IA et III, le

trioxyde d'arsenic, l'halofantrine, l'acétate de lévométhadyl, la mésoridazine, la thioridazine, le pimozide, la sparfloxacine, la gatifloxacine, la moxifloxacine, le mésilate de dolasétron, la méfloquine, le sertindole ou le cisapride (voir rubrique 4.3).

Il n'existe aucune étude sur l'interaction du ziprasidone avec d'autres médicaments chez les enfants.

Médicaments agissant sur le système nerveux central/alcool

Au vu de l'action primaire du ziprasidone, son utilisation en combinaison avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central ou avec l'alcool doit faire l'objet de la plus grande prudence.

Interaction du ziprasidone avec d'autres médicaments

Une étude *in vivo* avec le dextrométhorphan en bithérapie n'a décelé aucune inhibition significative de CYP2D6 pour des concentrations plasmatiques de 50 % inférieures à celles atteintes lors de la prise de 40 mg de ziprasidone deux fois par jour. Les données des essais *in vitro* suggèrent que le ziprasidone pourrait être un inhibiteur modéré du CYP2D6 et du CYP3A4. Il est toutefois improbable que le ziprasidone ait une influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de médicaments métabolisés par ces isoformes du cytochrome P450.

Contraceptifs oraux :

L'utilisation de ziprasidone n'a entraîné aucune modification significative de la pharmacocinétique des dérivés des œstrogènes (éthinyloestradiol, un substrat du CYP3A4) ou des progestérones.

Lithium :

L'utilisation concomitante de ziprasidone n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du lithium.

Étant donné que le ziprasidone et le lithium sont liés à des modifications de la conduction cardiaque, leur co-administration peut entraîner un risque d'interaction pharmacodynamique, y compris de troubles du rythme cardiaque. Dans les études cliniques contrôlées, la co-administration de ziprasidone et de lithium n'a toutefois démontré aucun risque clinique accru par rapport à l'utilisation de ziprasidone en monothérapie.

On ne dispose que de données limitées concernant la bithérapie avec la carbamazépine comme régulateur d'humeur. Une interaction pharmacocinétique entre le ziprasidone et le valproate est improbable du fait de l'absence de voie métabolique commune pour les deux médicaments. Une étude sur des patients sous bithérapie ziprasidone et valproate, a montré que la concentration moyenne en valproate se situait dans la plage thérapeutique déterminée par comparaison avec une prise de valproate et d'un placebo.

Influence d'autres médicaments sur le ziprasidone

Le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 (400 mg/jour) a augmenté la concentration sérique du ziprasidone de < 40 %. Les concentrations sériques de S-méthyl-dihydro-ziprasidone et de sulfoxyde de ziprasidone ont augmenté au t_{max} souhaité du ziprasidone de 55 % et de 8 %. Aucun allongement supplémentaire de l'intervalle QT_c n'a été observé. Il est improbable que des modifications de la pharmacocinétique en cas de co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 soient cliniquement significatifs et qu'un ajustement posologique soit justifié.

Les données des essais *in vitro* laissent apparaître que le ziprasidone est un substrat de la glycoprotéine P (P-GP). On ne dispose pas de données *in vivo*. La co-administration avec des inhibiteurs connus de la PGP comme le vérapamil, les antibiotiques macrolides, la quinidine, l'itraconazole et le ritonavir peut accroître la concentration plasmatique du ziprasidone. La co-administration avec des inducteurs connus de la PGP comme la rifampicine et le millepertuis peut réduire la concentration plasmatique du ziprasidone. Cette information doit être prise en considération pour une utilisation concomitante.

En cas de bithérapie avec 200 mg de carbamazépine, deux fois par jour sur 21 jours, la concentration en ziprasidone s'est réduite de près de 35 %.

Antiacides :

La prise répétée d'antiacides à base d'aluminium ou de magnésium ou de cimétidine après un repas n'a aucune influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique du ziprasidone.

Médicaments sérotoninergiques

Dans certains cas, on a observé l'apparition passagère du syndrome sérotoninergique lors de l'administration thérapeutique de ziprasidone en bithérapie avec d'autres médicaments sérotoninergiques comme les ISRS (voir rubrique 4.8). Les symptômes de ce syndrome sérotoninergique englobent entre autres confusion, agitation, fièvre, transpiration, ataxie, hyperréflexivité, myoclonie et diarrhée.

Liaison aux protéines

Le ziprasidone se lie fortement aux protéines plasmatiques. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques du ziprasidone via la warfarine ou le propranolol (deux substances actives présentant une forte liaison aux protéines plasmatiques) n'a pas été modifiée. Le ziprasidone n'a pas plus modifié la liaison de ces substances actives au plasma humain. C'est pourquoi la probabilité d'une interaction médicamenteuse du ziprasidone par réaction de déplacement est plutôt faible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Des études expérimentales de reprotoxicité sur les animaux ont révélé des effets indésirables sur la reproduction à des doses qui étaient déjà toxiques pour la femelle et/ou provoquaient une sédation. Il n'existe aucune donnée démontrant des effets tératogènes (voir rubrique 5.3).

Grossesse

On ne dispose d'aucune étude pour les femmes enceintes. En conséquence, les femmes en âge de procréer ne doivent prendre le ziprasidone qu'en concomitance avec une protection contraceptive suffisante. Étant donné que les données relatives aux êtres humains sont limitées, le ziprasidone ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère est clairement supérieur au risque potentiel encouru pour le fœtus.

Effet de classe des antipsychotiques

Les fœtus qui sont exposés dès le 3^e trimestre de la grossesse aux antipsychotiques (ziprasidone inclus), sont également exposés aux effets secondaires y compris des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, dont la gravité et la durée peuvent varier après l'accouchement. Agitation, tonus musculaire accru ou réduit, tremblements, somnolence, crises d'étouffement, ou troubles lors de l'absorption de nourriture sont les principaux effets rapportés. De ce fait, les nouveaux-nés doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Zeldox ne doit pas être utilisé durant la grossesse, sauf si cela s'avère absolument nécessaire. Si une interruption au cours de la grossesse est nécessaire, cette dernière ne doit pas se faire de manière brutale.

Allaitement

On ne sait pas si le ziprasidone est excrété dans le lait maternel. Les patientes ne doivent pas allaiter lorsqu'elles prennent du ziprasidone. Si le traitement est nécessaire, l'allaitement doit être suspendu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le ziprasidone peut provoquer de la somnolence et peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le ziprasidone a été administré par voie orale au cours d'études cliniques (voir rubrique 5.1) à environ 6 500 personnes. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients souffrant de

schizophrénie lors des études cliniques étaient : sédation et acathésie. Chez les patients souffrant de manie bipolaire, les effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques étaient : sédation, acathésie, troubles extrapyramidaux et sensation de vertige.

Le tableau suivant présente les effets indésirables avec leur lien probable ou possible avec le ziprasidone, survenant plus souvent qu'avec le placebo au cours des études à court terme de 4 à 6 semaines à dose fixe chez les patients schizophrènes ainsi qu'au cours des études à court terme de 3 semaines à dose variable chez les patients souffrant de manie bipolaire. Les autres effets indésirables constatés après la mise sur le marché sont listés en italique dans le tableau et à la « fréquence indéterminée ».

Tous les effets indésirables sont listés par système d'organes et par fréquence :

- très fréquent ($\geq 1/10$) ;
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ;
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables listés ci-dessous peuvent également être liés à la pathologie sous-jacente et/ou à une co-administration avec d'autres médicaments.

Système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations		
	rare	Rhinite
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	peu fréquent	Gain d'appétit
	rare	Hypocalcémie
Affections psychiatriques		
	fréquent	Anxiété
	peu fréquent	Agitation, angoisse, sensation d'oppression au niveau du cou, cauchemars
	rare	Crises de panique, humeur dépressive, bradyphrénie, manque de volonté, anorgasmie
	fréquence indéterminée	Insomnie, manie/hypomanie
Affections du système nerveux		
	fréquent	Dystonie, acathésie, troubles extrapyramidaux, parkinsonisme (y compris phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie), tremblements, sensation de vertige, sédation, somnolence, céphalées
	peu fréquent	Crises épileptiques tonico-cloniques généralisées, dyskinésie tardive, dyskinésie précoce, salivation incontrôlée, ataxie, dysarthrie, crise oculogyre, troubles de l'attention, hypersomnie, hypoesthésie, paresthésie, léthargie
	rare	Torticolis, parésie, akinésie, tonus musculaire exacerbé, syndrome des jambes sans repos
	fréquence indéterminée	Syndrome malin des neuroleptiques, syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5), asymétrie du visage
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	rare	Lymphopénie, éosinophilie

Affections cardiaques	
peu fréquent	Palpitations, tachycardie
rare	Allongement de l'intervalle QT _C sur l'ECG
fréquence indéterminée	Torsades de pointes (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires	
fréquent	Vision floue
peu fréquent	Photophobie
rare	Amblyopie, troubles de la vue, démangeaisons oculaires, sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
peu fréquent	vertiges, acouphènes
rare	Otalgies
Affections vasculaires	
peu fréquent	Crise hypertensive, hypertension, hypotension orthostatique, hypotension
rare	Hypertension systolique, hypertension diastolique, fluctuations de la tension sanguine
fréquence indéterminée	Syncope, cas de thromboembolies (y compris des cas d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses profondes)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
peu fréquent	Dyspnée, douleurs au cou
rare	Hoquet
Affections gastro-intestinales	
fréquent	Nausées, vomissements, constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, salivation
peu fréquent	Diarrhée, dysphagie, gastrite, troubles gastro-intestinaux, gonflement de la langue, sensation de langue épaisse, flatulences
rare	Reflux gastro-œsophagien, selles molles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
peu fréquent	Urticaire, éruptions cutanées, éruptions maculopapuleuses, acné
rare	Psoriasis, dermatite allergique, alopecie, gonflement du visage, érythème, éruptions papuleuses, irritations de la peau
fréquence indéterminée	<i>Hypersensibilité, angio-œdème, toxidermie avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)</i>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
fréquent	Raideur musculo-squelettique
peu fréquent	Douleurs musculo-squelettiques, crampes musculaires, douleurs aux extrémités, raideurs des articulations
rare	Trismus
Affections du rein et des voies urinaires	
rare	Incontinence urinaire, dysurie
fréquence indéterminée	Énurésie
Affections des organes de reproduction et du sein	
rare	Problèmes d'érection, érections exagérées, galactorrhée, gynécomastie
fréquence indéterminée	Priapisme

Affections du système immunitaire	
fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques
Affections hépatobiliaires	
peu fréquent	Augmentation du taux d'enzymes hépatiques
rare	Test pathologique de la fonction hépatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
fréquent	Asthénie, fatigue
peu fréquent	Douleurs au niveau de la cage thoracique, troubles au niveau de la démarche, douleurs, soif
rare	Fièvre, sensation de chaleur
Investigations	
rare	Augmentation de la lactate-déshydrogénase (LDH)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales.	
fréquence indéterminée	Syndrome du sevrage néonatal aux médicaments (voir rubrique 4.6)

Dans les études à court et à long terme sur le ziprasidone pour le traitement des patients schizophrènes et des patients souffrant de manie bipolaire, on a observé des crises d'épilepsie tonico-cloniques et une hypotonie de temps à autre (moins de 1 % des patients traités au ziprasidone).

Le ziprasidone provoque un allongement léger à modéré de l'intervalle QT lié à la dose (voir rubrique 5.1). Dans les études cliniques chez des patients schizophrènes, une hausse de 30 à 60 millisecondes dans 12,3 % (976 sur 7 941) des intervalles de l'ECG pour les patients traités par ziprasidone et dans 7,5 % (73 sur 975) des intervalles pour les patients traités par placebo a été constatée. Un allongement de plus de 60 millisecondes a été observé avec les dérivations de 1,6 % (128 sur 7 941) des patients traités par ziprasidone et celles de 1,2 % (12 sur 975) des patients traités par placebo. Un allongement de l'intervalle QT_C de plus de 500 millisecondes a été observé chez 3 patients sur un total de 3 266 traités par ziprasidone (0,1 %) et chez 1 patient sur un total de 538 traités par placebo (0,2 %). Des résultats similaires ont été observés dans des études cliniques sur des patients souffrant de manie bipolaire.

Dans des études à long terme sur le traitement d'entretien pour les patients schizophrènes, on a observé des concentrations passagèrement élevées de prolactine chez les patients traités par ziprasidone ; dans la plupart des cas, cette situation s'est toutefois normalisée sans interruption du traitement. En outre, les effets cliniques potentiels (comme par ex. gynécomastie ou développement excessif des glandes mammaires) étaient rares.

Enfants et adolescents présentant des troubles bipolaires et adolescents atteints de schizophrénie

Au cours d'une étude contrôlée par placebo relative aux troubles bipolaires (groupe d'âge : 10 à 17 ans), les effets indésirables les plus fréquents (survenus à une fréquence supérieure à 10 %) étaient : sédation, somnolence, céphalées, fatigue, nausées et vertige. Au cours d'une étude contrôlée par placebo relative à la schizophrénie (groupe d'âge : 13 à 17 ans), les effets indésirables les plus fréquents (survenus à une fréquence supérieure à 10 %) étaient : somnolence et troubles extrapyramidaux. La fréquence, la survenue et la gravité des effets indésirables étaient chez ces patients généralement comparables à celles observées chez les adultes traités par ziprasidone pour des troubles bipolaires ou une schizophrénie.

Dans les études pédiatriques sur les troubles bipolaires et la schizophrénie, on a observé sous ziprasidone un allongement léger à modéré de l'intervalle QT lié à la dose, similaire à celui constaté au sein de la population adulte. Aucune crise d'épilepsie tonico-clonique ou hypotonie n'a été rapportée

dans les études pédiatriques contrôlées par placebo sur les troubles bipolaires.

4.9 Surdosage

Les expériences liées au surdosage de ziprasidone sont limitées. La dose la plus importante constatée, absorbée en une seule fois, de ziprasidone est de 12 800 mg. Dans ce cas, des symptômes extrapyramidaux et un allongement de l'intervalle QT/QTc de 446 ms (sans conséquence cardiaque) ont été rapportés. En général, les symptômes les plus fréquents observés suite à un surdosage sont des symptômes extrapyramidaux, somnolence, tremblements et anxiété.

L'apparition possible de troubles de la conscience, de crises épileptiques ou de réactions dystoniques au niveau de la tête et du cou après un surdosage peut présenter un risque d'aspiration en cas de vomissement induit. La surveillance de la fonction cardio-vasculaire et la détection des écarts continus au niveau de l'ECG y compris les possibles arythmies s'imposent. Il n'existe aucun antidote spécifique au ziprasidone.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotiques, dérivés de l'indole
Code ATC : N05AE04

Le ziprasidone présente une haute affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type 2(D₂) et une affinité encore plus grande avec les récepteurs sérotoninergiques de type 2_A, (5HT_{2A}). Dans une étude utilisant la tomographie par émission de positrons (TEP), le blocage des récepteurs 12 heures après une dose unique de 40 mg était pour les récepteurs 5HT_{2A} supérieur à 80 % et pour les récepteurs D₂ supérieur à 50 %. Les affinités du ziprasidone aux récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2C}, 5HT_{1D}, et 5HT_{1A} sont identiques ou supérieures à ses affinités aux récepteurs D₂. Le ziprasidone montre une affinité modérée marquée aux transporteurs neuronaux de la sérotonine et de la noradrénaline et une affinité modérée aux récepteurs histaminergiques H₁ et aux récepteurs Alpha₁. Le ziprasidone montre une affinité négligeable aux récepteurs muscariniques M₁.

Le ziprasidone s'est révélé un antagoniste aussi bien des récepteurs sérotoninergiques de type 2_A (5HT_{2A}) que des récepteurs dopaminergiques de type 2(D₂). On suppose que l'efficacité thérapeutique vient en partie de cette combinaison d'effets antagonistes. Le ziprasidone agit également comme antagoniste puissant des récepteurs 5HT_{2C} et 5HT_{1D}, comme agoniste puissant aux récepteurs 5HT_{1A} et inhibe la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine.

Informations complémentaires sur les examens cliniques

Schizophrénie

Dans une étude de 52 semaines, le ziprasidone s'est révélé efficace chez les patients ayant déjà présenté une réussite initiale du traitement en ce qui concerne le maintien de l'amélioration clinique durant le traitement d'entretien : parmi les différents groupes de traitement par ziprasidone, aucune relation quelconque dosage-effet n'a été démontrée. Cette étude qui incluait des patients présentant des symptômes positifs et des patients présentant des symptômes négatifs, a démontré l'efficacité du ziprasidone aussi bien sur les symptômes positifs que négatifs.

La fréquence à laquelle une prise de poids a été rapportée dans les études à court terme (4 à 6 semaines) chez les patients schizophrènes en tant qu'effet indésirable était faible et identique chez les patients traités par ziprasidone et placebo (tous les deux 0,4 %). Dans une étude contrôlée par placebo sur une année, une perte de poids (médiane) de 1 à 3 kg chez les patients traités par ziprasidone a été observée, et de 3 kg (médiane) chez les patients sous placebo.

Dans une étude comparative en double aveugle sur des patients schizophrènes, les paramètres métaboliques déterminés étaient le poids, l'insuline à jeun, le cholestérol total et les triglycérides ainsi que l'indice de résistance à l'insuline (RI). Chez les patients traités par ziprasidone, aucun de ces paramètres métaboliques n'a présenté de modification significative par rapport à leur valeur initiale.

Résultats d'une grande étude de tolérance après la mise sur le marché

Afin de déterminer si les effets du ziprasidone sur l'intervalle QT_C peuvent être associés à un risque accru de mortalité non causée par un suicide, une étude randomisée auprès de 18 239 patients schizophrènes a été menée après autorisation de mise sur le marché sur une période d'observation d'un an. Cette étude, qui a été menée dans un environnement clinique réaliste, n'a révélé en ce qui concerne la mortalité globale non causée par suicide, aucune différence entre un traitement par ziprasidone et un traitement par olanzapine (critère primaire). Même avec les critères secondaires de mortalité globale, par suicide et par mort subite, l'étude n'a présenté aucune différence. Dans le groupe sous ziprasidone, une incidence numériquement plus élevée mais non significative sur la mortalité cardio-vasculaire a toutefois été observée. En outre, on a relevé comme statistiquement significatif dans le groupe sous ziprasidone un plus grand nombre d'hospitalisations toutes causes confondues, essentiellement dû aux hospitalisations pour motifs psychiatriques.

Manie bipolaire

L'efficacité du ziprasidone pour le traitement des adultes maniaques a été attestée par deux études en double aveugle contrôlées par placebo qui se sont déroulées sur trois semaines. On a effectué une comparaison entre le ziprasidone et le placebo et dans une étude en double aveugle sur 12 semaines, on a comparé le ziprasidone avec l'halopéridol et un placebo. Env. 850 patients ont été inclus dans ces études, qui répondaient aux critères DSM-IV relatifs aux troubles bipolaires de type I et présentaient des épisodes maniaques ou mixtes aigus, avec ou sans symptômes psychotiques. Les symptômes psychotiques ont été observés au début des études chez 49,7 %, 34,7 % et 34,9 % des patients. L'efficacité a été évaluée à l'aide de la « Mania Rating Scale » (MRS ou échelle de manie). L'échelle « Clinical Global Impression Severity » (CGI-S) a été utilisée dans ces études soit comme variable d'efficacité primaire soit comme variable d'efficacité secondaire importante. Le traitement par ziprasidone (de 40 à 80 mg deux fois par jour, dose journalière moyenne : 120 mg) a permis d'observer à l'issue de la dernière étude (3 semaines) une amélioration plus importante et statistiquement plus significative du score MRS et du score CGI-S que sous placebo. Dans l'étude de 12 semaines, le traitement par halopéridol (dose journalière moyenne : 16 mg) a montré une réduction significativement plus importante du score MRS par rapport au ziprasidone (dose journalière moyenne : 121 mg). Le ziprasidone a démontré une efficacité comparable à l'halopéridol en ce qui concerne la part de patients qui ont montré une réponse continue au traitement de la semaine 3 à la semaine 12.

L'efficacité du ziprasidone lors du traitement de patients pédiatriques (10 à 17 ans) souffrant de troubles bipolaires a été vérifiée lors d'une étude contrôlée par placebo sur 4 semaines (n = 237) sur des patients hospitalisés et ambulatoires qui répondaient aux critères DSM-IV relatifs aux troubles bipolaires I et présentaient des épisodes maniaques ou mixtes avec ou sans symptômes psychotiques ainsi qu'une valeur Y-MRS de départ ≥ 17 . Dans cette étude en double aveugle contrôlée par placebo, du ziprasidone par voie orale dosée de manière variable (80 à 160 mg/jour en deux doses séparées de 40 à 80 mg chez les patients de 45 kg et plus ; 40 à 80 mg/jour en deux doses séparées de 20 à 40 mg chez les patients de 45 kg et moins) a été comparé au placebo. Au jour 1, le ziprasidone a été administré en dose unique de 20 mg et ensuite sur 1 à 2 semaines en deux prises chaque jour pour une dose cible de 120 à 160 mg/jour chez des patients de 45 kg et plus ou de 60 à 80 mg/ jour pour des patients de moins de 45 kg de masse corporelle. Un dosage asymétrique avec une prise le matin de 20 ou 40 mg inférieure à celle du soir était possible. Pour ce qui est de la valeur globale Y-MRS, le ziprasidone a surpassé le placebo en ce qui concerne la variation par rapport à la valeur de référence jusqu'à la semaine 4. Les doses journalières moyennes au cours de cette étude clinique se situaient vers 119 mg pour les patients de 45 kg et plus et vers 69 mg pour les patients pesant moins de 45 kg.

La tolérance du ziprasidone a été étudiée chez 267 patients pédiatriques (de 10 à 17 ans) qui ont participé à des études cliniques relatives à des manies bipolaires avec différentes posologies. Au total, 82 patients pédiatriques souffrant de troubles bipolaires de type I ont reçu le ziprasidone par voie orale sur une période d'au moins 180 jours.

Au cours d'une étude de 4 semaines auprès de patients pédiatriques (de 10 à 17 ans) présentant une manie bipolaire, aucune différence entre les patients traités par ziprasidone ou par placebo n'a été constatée en ce qui concerne la modification de la valeur moyenne par rapport à la valeur de départ pour le poids corporel, la glycémie à jeun, le cholestérol total, le cholestérol LDL ou les triglycérides.

Il n'existe aucune étude clinique en double aveugle à long terme sur l'efficacité et la tolérance du ziprasidone chez les enfants et les adolescents.

Il n'existe aucune étude clinique à long terme sur l'efficacité du ziprasidone pour la prophylaxie des symptômes maniaco/dépressifs récurrents.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après des prises multiples de ziprasidone par voie orale avec de la nourriture, les concentrations sériques maximales étaient observées généralement 6 à 8 heures après absorption.

La biodisponibilité absolue d'une dose de 20 mg était de 60 % en cas d'absorption avec de la nourriture. Des études pharmacocinétiques ont montré que la biodisponibilité du ziprasidone en cas d'absorption simultanée avec de la nourriture montait jusqu'à 100 %. C'est pourquoi il est recommandé de prendre le ziprasidone avec de la nourriture.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 1,1 l/kg. La liaison du ziprasidone aux protéines dans le sérum était de plus de 99 %.

Biotransformation et élimination

La demi-vie moyenne terminale après administration orale du ziprasidone était de 6,6 heures. L'état d'équilibre est atteint en 1 à 3 jours. La clairance moyenne du ziprasidone après administration intraveineuse était de 5 ml/min/kg. Environ 20 % de la dose ont été excrétés dans les urines, environ 66 %, dans les fèces.

Le ziprasidone présente en cas d'absorption simultanée de nourriture une cinétique linéaire sur l'ensemble de la plage de dosage thérapeutique de 40 à 80 mg deux fois par jour.

Le ziprasidone était fortement métabolisé après l'administration par voie orale, seule une petite quantité a été excrétée sous forme inchangée dans les urines (< 1 %) ou les fèces (< 4 %). Les trois principales voies métaboliques ont permis la formation de quatre métabolites circulants primaires : sulfoxyde de BITP (benzisothiazolpipérazine), sulfone de BITP, sulfoxyde de ziprasidone et S-méthyl-dihydro-ziprasidone. La part de ziprasidone sous forme inchangée de la substance totale dans le sérum est de 44 %.

Le ziprasidone est métabolisé essentiellement de deux manières : par réduction et par méthylation afin de générer du S-méthyl-dihydro-ziprasidone, responsable de près des deux tiers du métabolisme, ou par métabolisme oxydatif, à l'origine du tiers restant. Les études *in vitro* portant sur des fractions subcellulaires hépatiques d'origine humaine indiquent que le S-méthyl-dihydro-ziprasidone est généré en deux étapes. Il résulte de ces études que la première étape est principalement déterminée par la réduction chimique par le biais du glutathion et la réduction enzymatique médiée par l'aldéhyde oxydase. La deuxième étape est médiée par méthylation de la thiol-méthyl-transférase. D'après les études *in vitro* le CYP3A4 est l'enzyme cytochrome P450 principal qui catalyse le métabolisme oxydatif du ziprasidone, et une contribution moins importante du CYP1A2 est possible.

Lors d'études *in vitro*, le ziprasidone, le S-méthyl-dihydro-ziprasidone et le sulfoxyde de ziprasidone ont montré des effets qui pourraient laisser supposer qu'ils auraient un effet sur l'allongement de l'intervalle QT_c.

L'élimination du S-méthyl-dihydro-ziprasidone s'effectue principalement via les fèces par sécrétion biliaire et pour une faible part par métabolisme catalysé par le CYP3A4. Le sulfoxyde de ziprasidone est excrété par sécrétion rénale et par métabolisme secondaire par CYP3A4.

Groupes de patients spéciaux

Les études de dépistage pharmacocinétique parmi les patients n'ont montré aucune différence pharmacocinétique significative entre fumeurs et non-fumeurs.

Aucune différence cliniquement significative liée à l'âge ou au sexe n'a été observée dans la pharmacocinétique. En prenant en considération les différentes masses corporelles, la pharmacocinétique du ziprasidone chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans était comparable à celle des patients adultes.

En tenant compte du fait que la clairance rénale est peu influente sur la clairance totale, aucune augmentation progressive de la charge en ziprasidone n'a été constatée chez les patients présentant une insuffisance rénale différente. La charge chez les personnes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min), modérée (clairance de la créatinine de 10 à 29 ml/min) et sévère (nécessitant une dialyse) équivalait à 146 %, 87 % et 75 % de celle des personnes saines (clairance de la créatinine > 70 ml/min) avec administration orale de 20 mg deux fois par jour pendant 7 jours. On ne sait pas si les concentrations sériques des métabolites se sont accrues chez ces patients.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh A ou B), causée par une cirrhose, les concentrations plasmatiques après administration orale étaient 30 % plus élevées et la demi-vie terminale était supérieure d'environ 2 heures à celle des patients normaux. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet d'une affection hépatique sur la concentration sérique des métabolites.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur la base des études conventionnelles relatives à la pharmacologie de sécurité, la génotoxicité et le potentiel cancérigène, les données précliniques relatives à la sécurité n'ont révélé aucun danger particulier pour les humains. Dans les études de reproduction chez les rats et les lapins, le ziprasidone n'a montré aucun signe d'effet indésirable tératogène. Des effets indésirables sur la fertilité et une réduction du poids à la naissance ont été observés pour des dosages qui avaient chez les femelles des effets toxiques, comme par exemple une prise de poids réduite. S'agissant des concentrations plasmatiques chez la femelle qui de manière extrapolée étaient comparables à celles que l'on a observées comme concentrations maximales pour des doses thérapeutiques chez les humains, on a constaté une mortalité périnatale élevée et un retard du développement fonctionnel de la progéniture.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé (maïs), stéarate de magnésium (Ph. Eur.)

Enveloppe de la gélule

Gélatine, dioxyde de titane (E171), laurylsulfate de sodium, carmin d'indigo (E132) (seulement dans les gélules de 20 mg, 40 mg, 80 mg)

Encre de marquage

Résine de shellac, éthanol 99 %, isopropanol, alcool butylique, propylène glycol, eau purifiée, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, oxyde de fer (II, III) (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas stocker au-delà de 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium-PVC/PA feuille d'aluminium dans une boîte.

Tailles d'emballages : 30 gélules (N1) ou 100 gélules (N3) et emballages cliniques avec 56 gélules.

6.6 Précautions particulières de conservation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tél. : 030 550055-51000
Fax : 030 550054-10000

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE

3263042

9. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Novembre 2015

11. RESTRICTIONS À LA VENTE

Délivré uniquement sur ordonnance.

Liste I.

Ce médicament contient une substance dont l'effet n'est pas encore totalement connu de la médecine.

