

## **ZELDOX<sup>®</sup>**

### **Capsules**

#### **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ZELDOX<sup>®</sup>

#### **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Capsules containing ziprasidone hydrochloride monohydrate equivalent to 40, 60 or 80 mg ziprasidone.

#### **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Ziprasidone is available as capsules for oral administration:

40 mg - No. 4 blue capsules, marked "Pfizer" and ZDX 40

60 mg - No. 3 white capsules, marked "Pfizer" and ZDX 60

80 mg - No. 2 blue/white capsules, marked "Pfizer" and ZDX 80

#### **4. CLINICAL PARTICULARS**

##### **4.1. Therapeutic indications**

###### **Schizophrenia**

Ziprasidone is indicated for the management of schizophrenia and other psychotic disorders, and for maintenance of clinical improvement and prevention of relapse during continuation therapy.

###### **Bipolar Mania**

Ziprasidone is indicated for the treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar disorder and as an adjunct to lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar disorder (based on the double-blind randomization, 127 subjects were treated with ziprasidone and 112 subjects were treated with placebo in 6 months period).

##### **4.2 Posology and method of administration**

For oral use. Capsules should be taken with food and swallowed whole without chewing,

crushing or opening beforehand.

## **Use in adults**

### Schizophrenia and bipolar mania

The recommended initial dose is 40 mg twice daily, to be taken with food (see section 5.2 Pharmacokinetic properties). Daily dosage may subsequently be adjusted on the basis of individual clinical status up to a maximum of 80 mg twice daily. If indicated, the maximum recommended dose may be reached as early as Day 3 of treatment.

### Maintenance treatment (as an adjunct to lithium or valproate)

Continue treatment at the same dose on which the patient was initially stabilized, within the range of 40 mg - 80 mg twice daily with food. Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

## **Use in children**

Safety and effectiveness in children under 18 years have not been established.

## **Use in the elderly**

Generally, no dosage adjustment is required in elderly patients (65 years and over).

## **Use in renal impairment**

No dosage adjustment is required in patients with renal impairment.

## **Use in hepatic impairment**

In patients with mild to moderate hepatic insufficiency, lower doses should be considered. There is a lack of experience in patients with severe hepatic insufficiency and ziprasidone should be used with caution in this group (see section 5.2 Pharmacokinetic properties).

## **Use in smokers**

No dosage adjustment is required in patients who smoke.

## **4.3 Contraindications**

Ziprasidone is contraindicated in patients with:

- Known hypersensitivity to ziprasidone or any of the excipients;
- Known QT-interval prolongation including congenital long QT syndrome;

- Recent myocardial infarction;
- Uncompensated heart failure;
- Cardiac arrhythmias requiring treatment with Class IA and III antiarrhythmic drugs (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

##### **QT Interval**

Ziprasidone causes a mild to moderate prolongation of the QT interval.

In the pre-marketing clinical trials database, the incidence of QTc prolongation above 500 msec was 3 in a total of 3,266 (0.1%) in ziprasidone-treated patients and 1 in a total of 538 (0.2%) in placebo-treated patients.

Some drugs including Class IA and III antiarrhythmics that prolong the QT interval greater than 500 msec have been associated with the rare occurrence of torsade de pointes, a life-threatening arrhythmia (see section 4.3 Contraindications).

There have been rare post-marketing reports of torsade de pointes in patients with multiple confounding risk factors taking ziprasidone. A causal relationship with ziprasidone has not been established.

Ziprasidone should be used with caution in patients with the following risk factors, which can increase the risk for occurrence of this arrhythmia:

- Bradycardia;
- Electrolyte imbalance;
- Concomitant use with other drugs that prolong QT.

If cardiac symptoms suggestive of arrhythmias are observed or reported during treatment, then appropriate cardiac diagnostics should be performed. If the QTc interval is greater than 500 msec, it is recommended that treatment be stopped (see section 4.3 Contraindications).

##### **Venous Thromboembolism**

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE,

all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with ziprasidone and preventive measures undertaken.

### **Neuroleptic Malignant Syndrome**

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), a potentially fatal complex, has been reported in association with antipsychotic drugs, including ziprasidone. If a patient develops signs and symptoms indicative of NMS, or presents with unexplained high fever without additional clinical manifestations of NMS, all antipsychotic drugs must be discontinued.

### **Severe Cutaneous Adverse Reactions**

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) has been reported with ziprasidone exposure. DRESS consists of a combination of three or more of the following: cutaneous reaction (such as rash or exfoliative dermatitis), eosinophilia, fever, lymphadenopathy and one or more systemic complications, such as hepatitis, nephritis, pneumonitis, myocarditis, and pericarditis.

Other severe cutaneous adverse reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, have been reported with ziprasidone exposure.

Severe cutaneous adverse reactions are sometimes fatal. Discontinue ziprasidone if severe cutaneous adverse reactions occur.

### **Tardive Dyskinesia**

There is a potential for ziprasidone to cause tardive dyskinesia and other tardive extrapyramidal syndromes after long-term treatment. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, dose reduction or discontinuation of ziprasidone should be considered.

### **Falls**

Antipsychotic drugs (which includes ziprasidone) may cause somnolence, postural hypotension, and motor and sensory instability, which could lead to falls and, consequently, fractures or other injuries. For patients with diseases, conditions, or medications that could exacerbate these effects, a fall risk assessment should be completed when initiating antipsychotic treatment and recurrently for patients on long-term antipsychotic therapy.

## **Seizures**

Caution is recommended when treating patients with a history of seizures.

## **CNS Drugs/Alcohol**

Given the primary CNS effects of ziprasidone, caution should be used when it is taken in combination with other centrally acting agents, including alcohol and drugs acting on the dopaminergic and serotonergic systems.

## **Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-related Psychosis**

Elderly patients with dementia-related psychosis have been shown to be at an increased risk of death and/or potentially, cerebrovascular adverse events compared with placebo when treated with some antipsychotic drugs. Study data with ziprasidone in the treatment of elderly patients with dementia are insufficient to conclude whether or not there is an increased risk of death with ziprasidone versus placebo in this patient population. Ziprasidone is not approved for the treatment of elderly patients with dementia-related psychosis.

## **Priapism**

Cases of priapism have been reported with antipsychotic use, including ziprasidone. This adverse reaction, as with other psychotropic drugs, did not appear to be dose-dependent and did not correlate with the duration of treatment.

## **Hyperprolactinemia**

As with other drugs that antagonize dopamine D2 receptors, ziprasidone may elevate prolactin levels. Disturbances, such as galactorrhea, amenorrhea, gynecomastia, and impotence have been reported with prolactin-elevating compounds. Long-standing hyperprolactinemia when associated with hypogonadism may lead to decreased bone density.

### **4.5 Interactions with medicinal product and other forms of interaction**

Class IA and III antiarrhythmic drugs (see section 4.3 Contraindications and section 4.4 Special warnings and precautions for use - QT interval).

Concomitant use with other drugs that prolong QT interval (see section 4.4 Special warnings and precautions for use - QT interval).

CNS drugs/alcohol (see section 4.4 Special warnings and precautions for use - CNS drugs/alcohol).

#### **Effect of ziprasidone on other drugs**

Using human liver microsomes, ziprasidone demonstrated no inhibitory effect on CYP1A2, CYP2C9 or CYP2C19. The concentration of ziprasidone required to inhibit CYP2D6 and CYP3A4 *in vitro* is at least 1000-fold higher than the free concentration that can be expected *in vivo*.

**Dextromethorphan** – Consistent with *in vitro* results, a study in normal healthy volunteers showed that ziprasidone did not alter the CYP2D6 mediated metabolism of dextromethorphan to its major metabolite, dextrorphan.

**Oral contraceptives** – Ziprasidone administration results in no significant change to the pharmacokinetics of estrogen (ethinyl estradiol, a CYP3A4 substrate) or progesterone components.

**Lithium** – Co-administration of ziprasidone has no effect on the pharmacokinetics of lithium.

**Protein binding** – Ziprasidone extensively binds to plasma proteins. The *in vitro* plasma protein binding of ziprasidone was not altered by warfarin or propranolol, two highly protein bound drugs, nor did ziprasidone alter the binding of these drugs in human plasma. Thus, the potential for drug interactions with ziprasidone due to displacement is unlikely.

#### **Effects of other drugs on ziprasidone**

*In vitro* and animal data suggest that ziprasidone may be a P-glycoprotein (P-gp) substrate. The *in vivo* relevance for humans remains unknown.

**Ketoconazole** (400 mg/day), a potent inhibitor of CYP3A4, which also inhibits P-gp, produced an increase of approximately 35% in ziprasidone exposure (AUC and  $C_{max}$ ). Since ziprasidone is a substrate of CYP3A4 and induction of CYP3A4 and P-gp is related, co-administration with inducers of CYP-3A4 and P-gp, such as carbamazepine, rifampin

and St. John's Wort could cause decreased concentrations of ziprasidone.

**Carbamazepine** 200 mg twice daily, an inducer of CYP3A4, produced a decrease of 36% in ziprasidone exposure.

**Cimetidine**, a non-specific CYP inhibitor, did not significantly affect ziprasidone pharmacokinetics.

**Antacid** – Multiple doses of aluminium and magnesium-containing antacids did not affect the pharmacokinetics of ziprasidone.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### **Use in pregnancy**

No studies have been conducted in pregnant women. Women of childbearing potential receiving ziprasidone should therefore, be advised to use an appropriate method of contraception. Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder in these neonates. Ziprasidone should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother outweighs the potential risk to the fetus (see section 5.3 Preclinical safety data).

##### **Use in lactation**

There are no adequate and well-controlled studies in lactating women. Limited data indicate that ziprasidone is excreted into breast milk at very low levels. Patients should be advised not to breastfeed if they are receiving ziprasidone.

##### **Fertility**

There are no adequate and well-controlled studies in women and men exposed to ziprasidone.

Contraception - Women of childbearing potential receiving ziprasidone should be advised to use an appropriate method of contraception.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ziprasidone may cause somnolence. Patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that ziprasidone does not affect them adversely.

#### 4.8 Undesirable effects

**Table 1: ADRs by SOC and CIOMS frequency category listed in order of decreasing medical seriousness within each frequency category and SOC.**

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000	Very Rare <1/10,000	Frequency Not Known (cannot be estimated from available data)
Immune system disorders			Hypersensitivity*			
Endocrine disorders			Hyperprolactinemia*			
Psychiatric disorders	Insomnia*	Mania* <sup>α</sup> , Agitation*, Anxiety	Nervousness, Libido decreased			
Nervous system disorders	Somnolence, Headache	Dystonia <sup>D</sup> , Extrapyramidal disorder*, Tardive dyskinesia*, Dyskinesia, Hypertonia, Akathisia, Tremor, Dizziness, Sedation*	Syncope*, Grand mal convulsion, Ataxia, Hyperkinesia, Speech disorder	Neuroleptic malignant syndrome*, Serotonin syndrome*, Facial droop*		
Eye disorders		Visual impairment	Oculogyric crisis <sup>D</sup>			
Cardiac disorders		Tachycardia*		Torsade de pointes*		



System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000	Very Rare <1/10,000	Frequency Not Known (cannot be estimated from available data)
Vascular disorders			Orthostatic, hypotension*			VTE*‡
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				Laryngospasm <sup>D</sup>		
Gastrointestinal disorders		Vomiting, Constipation, Nausea, Salivary hypersecretion, Dry mouth, Dyspepsia	Dysphagia*, Tongue oedema*, Tongue disorder <sup>D</sup>			
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash*		Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*, Angioedema*		
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle rigidity	Torticollis <sup>D</sup>			
Renal and urinary disorders			Urinary incontinence*, Urinary hesitation	Urinary retention, Enuresis*		
Reproductive system and breast disorders		Male sexual dysfunction	Galactorrhea*, Gynecomastia, Amenorrhea	Priapism*		
General disorders and		Asthenia, Fatigue*	Malaise			

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000	Very Rare <1/10,000	Frequency Not Known (cannot be estimated from available data)
administration site conditions						
Investigations		Weight decreased*, Weight increased*	Electrocardiogram QT interval prolonged*			

\* ADR identified post-marketing

<sup>a</sup> hypomania included; frequency not known

<sup>D</sup> Acute dystonic reactions

<sup>‡</sup> Antipsychotic medication class effect

### Pediatric Population

In the placebo-controlled clinical trials in bipolar disorder (ages 10-17 years), the most frequent adverse reactions (reported with a frequency >10%) were sedation, somnolence, headache, fatigue, dizziness, nausea, vomiting, and decreased appetite and extrapyramidal disorders. In a placebo-controlled schizophrenia trial (ages 13-17 years), the most frequent adverse reactions (reported with a frequency >10%) were somnolence and extrapyramidal disorder.

The pediatric safety profile of ziprasidone was similar to the adult profile, except for an increased incidence of sedation and somnolence in pediatric patients.

Ziprasidone was associated with a mild to moderate dose-related prolongation of the QT interval in pediatric clinical trials similar to that seen in the adult population.

## 4.9 Overdose

Experience with ziprasidone overdosage is limited. The largest confirmed single ingestion is 12,800 mg. In this case, extrapyramidal symptoms and a QTc interval of 446 msec (with no cardiac sequelae) were reported. In overdose cases in general, the most commonly

reported symptoms are extrapyramidal symptoms, somnolence, tremor, and anxiety.

There is no specific antidote to ziprasidone. In cases of acute overdose, establish and maintain an airway and ensure adequate ventilation and oxygenation. Gastric lavage (after intubation, if patient is unconscious) and administration of activated charcoal, together with a laxative, should be considered. The possibility of obtundation, seizures or dystonic reaction of the head and neck following overdose may create a risk of aspiration with induced emesis. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring to detect possible arrhythmias. Given the high protein binding of ziprasidone, hemodialysis is unlikely to be beneficial in the treatment of overdose. Close medical monitoring and supervision should continue until the patient recovers.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

#### **Receptor binding studies**

Ziprasidone has a high affinity for dopamine type 2 ( $D_2$ ) receptors and substantially higher affinity for serotonin type 2<sub>A</sub> ( $5HT_{2A}$ ) receptors. Ziprasidone also interacts with serotonin  $5HT_{2C}$ ,  $5HT_{1D}$  and  $5HT_{1A}$  receptors where its affinities for these sites are equal to or greater than its affinity for the  $D_2$  receptor. Ziprasidone has moderate affinity for neuronal serotonin and norepinephrine transporters. Ziprasidone demonstrates moderate affinity for histamine  $H_1$ - and  $\alpha_1$ -receptors. Antagonism at these receptors has been associated with somnolence and orthostatic hypotension, respectively. Ziprasidone demonstrates negligible affinity for muscarinic  $M_1$ -receptors. Antagonism at this receptor has been associated with memory impairment.

#### **Receptor functional studies**

Ziprasidone has been shown to be an antagonist at both serotonin type 2<sub>A</sub> ( $5HT_{2A}$ ) and dopamine type 2 ( $D_2$ ) receptors. It is proposed that the antipsychotic activity is mediated, in part, through this combination of antagonist activities.

Ziprasidone is also a potent antagonist at  $5HT_{2C}$  and  $5HT_{1D}$  receptors, a potent agonist at the  $5HT_{1A}$  receptor and inhibits neuronal reuptake of norepinephrine and serotonin.

#### **Human PET studies**

At 12 hours following a 40 mg oral dose of ziprasidone, receptor blockade was greater than 80% for 5HT<sub>2A</sub> and greater than 50% for D<sub>2</sub> using positron emission tomography (PET).

#### **Further information from clinical trials**

In a double-blind comparative study, metabolic parameters including weight, fasting levels of total cholesterol, triglycerides, insulin and an insulin resistance (IR) index were measured. In patients receiving ziprasidone, no significant changes from baseline were observed in any of these metabolic parameters.

#### **Results of a large post–marketing safety study**

A randomized post–approval study of 18,239 patients with observational follow-up for 1 year was conducted to determine whether ziprasidone’s effect on the QTc interval is associated with an increased risk of non-suicide mortality in patients with schizophrenia.

This study, which was conducted in naturalistic clinical practice settings, showed no difference in the rate of non-suicide mortality between ziprasidone and olanzapine treatments.

The SAEs related to psychiatric disorders in ziprasidone group were higher than in the olanzapine group (12.7% versus 8.6%).

In a double-blind study of ziprasidone plus adjunctive lithium or valproate, ziprasidone was well tolerated during the trial. The most common adverse events are such as somnolence, akathisia, and tremor. The effect of ziprasidone on the QTc value and the change in QTc was similar to other trials in which ziprasidone was administered as a monotherapy.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Following oral administration of multiple doses of ziprasidone with food, peak serum concentrations typically occur 6 to 8 hours post-dose. Ziprasidone demonstrates linear kinetics over the therapeutic dose range of 40-80 mg twice daily in fed subjects.

The absolute bioavailability of a 20 mg dose is 60% in the fed state. The absorption of ziprasidone is reduced by up to 50% when ziprasidone is administered under fasting conditions.

Twice daily dosing generally leads to attainment of steady-state within three days. Systemic exposures at steady-state are related to dose.

At steady-state, the mean terminal elimination half-life of ziprasidone is about 6.6 hours following oral dosing. Mean systemic clearance of ziprasidone administered intravenously is 7.5 mL/min/kg and the volume of distribution is approximately 1.5 L/kg. Ziprasidone is extensively bound (>99%) to plasma proteins and its binding appears to be independent of concentration.

Ziprasidone is extensively metabolized after oral administration with only a small amount (<1%) excreted in urine or feces (<4%) as unchanged drug. Ziprasidone is primarily cleared via three metabolic routes to yield four major circulating metabolites, benisothiazole piperazine (BITP) sulphoxide, BITP sulphone, ziprasidone sulphoxide and S-methyldihydroziprasidone. Approximately 20% of the dose is excreted in urine, with approximately 66% being eliminated in feces. Unchanged ziprasidone represents about 44% of total drug-related material in serum.

Ziprasidone is primarily metabolized by two pathways: reduction and methylation to generate S-methyldihydroziprasidone which accounts for approximately two-thirds of the metabolism, and oxidative metabolism accounting for the other third. *In vitro* studies using human liver subcellular fractions indicate that S-methyldihydroziprasidone is generated in two steps. These studies indicate that the first step is mediated primarily by chemical reduction by glutathione as well as by enzymatic reduction by aldehyde oxidase. The second step is methylation mediated by thiol methyltransferase. *In vitro* studies indicate that CYP3A4 is the major cytochrome P450 catalyzing the oxidative metabolism of ziprasidone.

Ziprasidone, S-methyldihydroziprasidone, and ziprasidone sulphoxide, when tested *in vitro*, share properties which may predict a QTc-prolonging effect. S-methyldihydroziprasidone is mainly eliminated by fecal excretion and CYP3A4 catalyzed metabolism. The sulphoxide is eliminated through renal extraction and by secondary metabolism catalyzed by CYP3A4.

In a phase I trial, the CYP3A4 inhibitor ketoconazole (400 mg/day) increased the serum concentrations of ziprasidone by <40%. The serum concentration of

S-methyldihydroziprasidone, at the expected  $T_{max}$  of ziprasidone, was increased by 55% during ketoconazole treatment. No additional QTc prolongation was observed.

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of ziprasidone in young and elderly male or female subjects were observed following oral administration.

Pharmacokinetic screening of patients treated orally has not revealed any significant pharmacokinetic differences between smokers and non-smokers.

No marked differences in the pharmacokinetics of oral ziprasidone have been observed in patients with moderate to severe impairments in renal function as compared to subjects with normal renal function. It is unclear whether serum concentrations of the metabolites are increased in these patients.

In mild to moderate impairment of liver function (Child-Pugh A or B), the serum concentrations of ziprasidone after oral administration were 30% higher and the terminal half-life was about two hours longer than in normal subjects.

### **5.3 Preclinical safety data**

Preclinical safety data on ziprasidone revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity, and carcinogenic potential. In reproductive studies in rats and rabbits, ziprasidone has shown no evidence of teratogenicity. Adverse effects on fertility and increased numbers of pups born dead, decreased pup weights and delayed functional development were observed at doses that caused adverse effects suggestive of maternal toxicity (e.g., sedation, decreased body weight gain). Increased perinatal mortality and delayed functional development of offspring occurred at maternal plasma concentrations extrapolated to be similar to the maximal concentrations in humans given therapeutic doses.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Lactose monohydrate, pregelatinized maize starch, magnesium stearate, gelatin, titanium dioxide, indigotin.

### **6.2 Incompatibilities**

LPD Title: Ziprasidone hydrochloride  
LPD rev no.: 19.1  
LPD Date: July 27, 2022  
Country: Thailand  
Reference CDS ver: 19.0; dated: April 16, 2021

None known

### **6.3 Shelf-life**

Please see details on carton.

### **6.4 Special precautions for storage**

Ziprasidone capsules should be stored below 30°C.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Viartis (Thailand) Limited

LPD Revision No.: 19.1

LPD Date: July 27, 2022

Country: Thailand

เซลด็อกซ์®  
ชนิดแคปซูล  
  
ZELDOX®  
Capsules

1. ชื่อยา

เซลด็อกซ์® (ZELDOX®)

2. สูตรยา

แคปซูล: มีตัวยา ziprasidone hydrochloride monohydrate (ซิพราลีดอน ไฮโดรคลอไรด์ โมโนไฮเดรต) เทียบเท่ากับ ziprasidone 40 60 หรือ 80 มก.

3. ลักษณะยา

แคปซูล:

40 มก. - แคปซูลสีฟ้า ขนาด No. 4 มีตัวอักษร "Pfizer" และ "ZDX40" บนปลอกแคปซูล

60 มก. - แคปซูลสีขาว ขนาด No. 3 มีตัวอักษร "Pfizer" และ "ZDX60" บนปลอกแคปซูล

80 มก. - แคปซูลสีฟ้า-สีขาว ขนาด No. 2 มีตัวอักษร "Pfizer" และ "ZDX80" บนปลอกแคปซูล

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

**โรคจิตเภท (schizophrenia)**

ziprasidone ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท และโรคจิตชนิดอื่นๆ และใช้สำหรับควบคุมอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นให้คงสภาพนั้นไว้และป้องกันการกลับเป็นซ้ำขึ้นอีกในระหว่างที่ทำการรักษาอย่างต่อเนื่อง

**Bipolar Mania**

ziprasidone มีข้อบ่งใช้ในการรักษา mania หรืออาการแบบผสมที่สัมพันธ์กับ bipolar disorder และใช้เป็นยาเสริมฤทธิ์กับ lithium หรือ valproate เพื่อควบคุมอาการในผู้ป่วย bipolar disorder (จากการศึกษาแบบ double-blind และให้ยาแบบสุ่มเป็นเวลา 6 เดือนโดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยา

Ziprasidone จำนวน 127 คน และได้รับ placebo จำนวน 112 คน)



## 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

สำหรับรับประทาน ควรรับประทานแคปซูลพร้อมอาหารและกลืนทั้งแคปซูล ห้ามเคี้ยว บดหรือเปิดแคปซูลก่อนรับประทาน

### ผู้ใหญ่

#### โรคจิตเภทและ Bipolar Mania

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 40 มก. วันละ 2 ครั้งพร้อมอาหาร (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) อาจปรับขนาดยารับประทานสำหรับแต่ละวันตามอาการทางคลินิกได้ถึงขนาดยาสูงสุดครั้งละ 80 มก. วันละ 2 ครั้ง อาจถึงขนาดยาสูงสุดที่แนะนำนี้ในวันที่ 3 ของการรักษาถ้าจำเป็น

#### การรักษาในระยะควบคุมอาการ (ใช้เป็นยาเสริมฤทธิ์กับ lithium หรือ valproate)

ดำเนินการรักษาต่อไปโดยใช้ขนาดยา lithium หรือ valproate เท่าเดิมที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคงที่ ขนาดยา ziprasidone จะอยู่ในช่วง 40 มก. ถึง 80 มก. วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินซ้ำเป็นระยะเพื่อดูความจำเป็นในการรักษาเพื่อควบคุมอาการ

### เด็ก

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของ ziprasidone ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี

### ผู้สูงอายุ

โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (65 ปีหรือมากกว่า)

### ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

### ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเพียงเล็กน้อยถึงปานกลางควรลดขนาดยาลง ยังไม่มีประสบการณ์การใช้ ziprasidone ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง จึงควรใช้ ziprasidone ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

### ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

## 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ ziprasidone ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ ziprasidone หรือส่วนประกอบอื่นในเม็ดยา
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ QT-interval prolongation รวมถึง long QT syndrome ที่เป็นแต่กำเนิด
- ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (recent myocardial infarction)
- ภาวะหัวใจวาย (uncompensated heart failure)
- ภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ (arrhythmias) ที่จำเป็นต้องรักษาด้วยยารักษาภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ class IA และ class III (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

#### 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

##### QT Interval

ziprasidone ทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น (prolongation) ในระดับน้อยถึงปานกลาง

ในฐานข้อมูลการศึกษาทางคลินิกก่อนยาร่างจำหน่ายพบว่าอุบัติการณ์ QTc ยาวนานขึ้นมากกว่า 500 msec ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ ziprasidone มีจำนวน 3 รายจากทั้งหมด 3266 ราย (0.1%) และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมี 1 รายจากทั้งหมด 538 ราย (0.2%)

ยาบางชนิดรวมทั้งยารักษาภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ class IA และ class III ซึ่งทำให้ QT interval ยาวนานขึ้นมากกว่า 500 msec มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด torsade de pointes ซึ่งพบได้น้อยแต่เป็นภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะที่คุกคามชีวิตได้ (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

มีรายงานน้อยมากของการเกิด torsade de pointes หลังยาร่างจำหน่ายในผู้ป่วยที่มีหลายปัจจัยเสี่ยงร่วมที่ใช้ยา ziprasidone ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิด torsade de pointes กับการใช้ ziprasidone

ควรใช้ ziprasidone ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเพิ่มความถี่ในการเกิดภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ ดังต่อไปนี้

- หัวใจเต้นช้า
- มีความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในร่างกาย
- มีการใช้ร่วมกับยาอื่นที่ทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น

หากพบอาการทางหัวใจซึ่งบ่งบอกว่ามีหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะหรือมีรายงานระหว่างการรักษา ควรมีการตรวจวินิจฉัยสภาวะหัวใจอย่างเหมาะสม หาก QTc interval มากกว่า 500 msec แนะนำให้หยุดใช้ยา (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

### **ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism)**

มีรายงานการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (VTE) จากการใช้กลุ่มยารักษาโรคจิต (antipsychotic drugs) เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยกลุ่มยารักษาโรคจิตมักมีปัจจัยเสี่ยงที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired risk factors) ต่อ VTE จึงควรมีการหาปัจจัยเสี่ยงที่อาจเป็นไปได้ทั้งหมดก่อนและระหว่างการรักษาด้วย ziprasidone และควรมีมาตรการป้องกัน

### **Neuroleptic Malignant Syndrome**

มีรายงานการเกิด Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการซึ่งอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยารักษาโรคจิต รวมทั้ง ziprasidone ถ้าผู้ป่วยเกิดอาการและอาการแสดงซึ่งบ่งชี้ถึงการเกิด NMS หรือมีไข้สูงแบบไม่รู้สาเหตุ โดยปราศจากอาการทางคลินิกอื่น ๆ ของ NMS ต้องหยุดการใช้ยารักษาโรคจิตทุกตัว

### **ปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรง**

มีรายงานว่าพบภาวะ Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ในผู้ที่ได้รับ ziprasidone การแพ้ยาชนิด DRESS คือการเกิดร่วมกันของอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อยสามอาการ: ปฏิกิริยาทางผิวหนัง (เช่น ผื่น หรือผื่นผิวหนังอักเสบลอกเป็นขุย (exfoliative dermatitis) ภาวะอีโอซิโนฟิลสูง มีไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ร่วมกับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นทั่วระบบร่างกายหนึ่งประเภทหรือมากกว่า เช่น ตับอักเสบ ไตอักเสบ ปอดอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรงอื่นๆ จากการได้รับ ziprasidone เช่น Stevens-Johnson syndrome ด้วยเช่นกัน

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรงอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ โปรดหยุดใช้ ziprasidone หากเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรง

### **Tardive Dyskinesia**

ziprasidone สามารถทำให้เกิด tardive dyskinesia และ tardive extrapyramidal syndromes อื่นๆ หลังการใช้ยาในระยะยาว ถ้าปรากฏอาการและอาการแสดงของ tardive dyskinesia ขึ้น ควรพิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดยา ziprasidone

### **การหกล้ม**

ยารักษาโรคจิต (ซึ่งรวมถึง ziprasidone) อาจก่อให้เกิดการง่วงซึม ความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถและความแปรปรวนของประสาทสั่งการและประสาทรับความรู้สึก ซึ่งอาจนำไปสู่การหกล้ม

และส่งผลให้เกิดการแตกหักของกระดูกหรือการบาดเจ็บอื่น ๆ ตามมา สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรค มีอาการ หรือได้รับยาที่อาจทำให้ผลของยาเหล่านี้รุนแรงขึ้น ควรประเมินความเสี่ยงในการหกล้มเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยารักษาโรคจิต และทำการประเมินซ้ำเป็นประจำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตระยะยาว

### **อาการชัก (Seizures)**

ควรระวังการให้ ziprasidone ในผู้ป่วยที่มีประวัติการชัก

### **ยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง/แอลกอฮอล์**

ziprasidone มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางเป็นส่วนใหญ่ จึงควรระวังเมื่อให้ยานี้ร่วมกับยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางตัวอื่น รวมทั้งแอลกอฮอล์และยาที่มีผลต่อระบบ dopamine และ serotonin

### **การเสียชีวิตเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคจิตซึ่งสัมพันธ์กับโรคสมองเสื่อม พบความเสี่ยงที่จะเสียชีวิต**

และ/หรือความเป็นไปได้ที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยสูงอายุซึ่งเป็นโรคจิตที่สัมพันธ์กับโรคสมองเสื่อมที่รักษาด้วยยารักษาโรคจิตบางตัวเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก ข้อมูลการศึกษาการรักษาด้วยยา ziprasidone ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีสมองเสื่อมไม่เพียงพอที่จะสรุปว่ามีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวที่ได้รับยา ziprasidone เมื่อเทียบกับ placebo ziprasidone ไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการรักษาผู้ป่วยสูงอายุซึ่งเป็นโรคจิตที่สัมพันธ์กับโรคสมองเสื่อม

### **ภาวะองคชาติแข็งค้าง**

มีรายงานการเกิดองคชาติแข็งค้างจากการใช้ยารักษาโรคจิตซึ่งรวมถึงยา Ziprasidone เช่นเดียวกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทอื่นๆ อาการไม่พึงประสงค์นี้ไม่ขึ้นกับขนาดการใช้ยา และไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ใช้รักษา

### **ภาวะระดับโพรแลคตินสูงในเลือด**

เช่นเดียวกับยาที่มีผลต้าน dopamine D<sub>2</sub> receptors อื่นๆ Ziprasidone อาจเพิ่มระดับโพรแลคตินได้ มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เพิ่มระดับโพรแลคตินได้แก่ น้ำนมไหล ประจำเดือนขาด เต้านมโต (gynecomastia) และการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ การมีระดับโพรแลคตินสูงร่วมกับการมีฮอร์โมนเพศต่ำเป็นเวลานานอาจทำให้ความหนาแน่นของกระดูกลดลงได้

## 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น

ยารักษาภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ class IA และ class III (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้ และหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา - QT interval)

การใช้ร่วมกับยาอื่นที่ทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา - QT interval)

ยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง/แอลกอฮอล์ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา - ยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง/แอลกอฮอล์)

### ผลของ Ziprasidone ต่อยาตัวอื่น ๆ

การศึกษาโดยใช้ไมโครโซมตับของมนุษย์ แสดงให้เห็นว่า ziprasidone ไม่มีผลยับยั้ง CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าความเข้มข้นของ ziprasidone ที่จะยับยั้ง CYP2D6 และ CYP3A4 สูงกว่าความเข้มข้นของยาในรูปอิสระในร่างกายอย่างน้อย 1000 เท่า

**Dextromethorphan** - การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีแสดงให้เห็นว่า ziprasidone ไม่มีผลต่อเมตาบอลิซึมซึ่งอาศัย CYP2D6 ของ dextromethorphan ในการเปลี่ยนเป็นเมตาบอลิท์ที่สำคัญคือ dextrophan สอดคล้องกับผลจากห้องทดลอง

ยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน Ziprasidone ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ estrogen (ethinyl estradiol ซึ่งเป็น CYP3A4 substrate) หรือ ส่วนประกอบของ progesterone อย่างมีนัยสำคัญ

**Lithium** - การให้ ziprasidone ร่วมด้วยไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ lithium

การจับกับโปรตีนในพลาสมา - Ziprasidone จับกับโปรตีนในพลาสมาในสัดส่วนที่สูง จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า warfarin หรือ propranolol ซึ่งเป็นยาที่จับกับโปรตีนในพลาสมาสูง ไม่ทำให้การจับกับโปรตีนในพลาสมาของ ziprasidone เปลี่ยนแปลงและ ziprasidone ก็ไม่ทำให้การจับกับโปรตีนในพลาสมาของยาทั้งสองนี้เปลี่ยนแปลงเช่นกัน ดังนั้นจึงไม่น่าที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับ ziprasidone อันเนื่องจากการแย่งจับพลาสมาโปรตีน

### ผลของยาอื่นต่อ Ziprasidone

ข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์แสดงให้เห็นว่า ziprasidone อาจเป็น P-glycoprotein (P-gp) substrate แต่ยังไม่ทราบถึงนัยสำคัญภายในร่างกายของมนุษย์

**Ketoconazole** (400 มก./วัน) ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงและยังเป็นตัวยับยั้ง P-gp ด้วย ทำให้ ziprasidone ในร่างกาย (AUC,  $C_{max}$ ) เพิ่มขึ้นประมาณ 35% นอกจากนี้ เนื่องจาก ziprasidone เป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4 และการเหนี่ยวนำ CYP3A4 และ P-gp นั้นเกี่ยวข้องกัน การให้ยาร่วมกับตัวชักนำของ CYP-3A4 และ P-gp เช่น carbamazepine, rifampin และ St. John's Wort อาจลดความเข้มข้นของ ziprasidone ลงได้

**Carbamazepine** ในขนาด 200 มก./วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็นตัวชักนำของ CYP3A4 ทำให้ ziprasidone ในร่างกายลดลง 36%

**Cimetidine** ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP แบบไม่จำเพาะ ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ziprasidone

**ยาลดกรด (antacid)** - การรับประทานยาลดกรดซึ่งมีอลูมิเนียมและแมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบ หลายๆ ครั้งต่อเนื่องกัน (multiple dose) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ ziprasidone

#### 4.6 การเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

##### การใช้ยาระหว่างมีครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์ ในสตรีที่ได้รับ ziprasidone และมีโอกาสจะตั้งครรภ์ ควรแนะนำให้ใช้วิธีคุมกำเนิดที่เหมาะสม ทารกหลังคลอดที่มารดาได้รับยารักษาโรคจิตขณะตั้งครรภ์ในไตรมาสที่สามมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการ extrapyramidal และ/หรืออาการถอนยา มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ได้แก่ ภาวะวอร์วอย กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย กล้ามเนื้อตึงตัวมาก สั่น ง่วง ซึม การหายใจลำบาก และมีปัญหาในการดูดนม (feeding disorder) ดังนั้นจึงควรใช้ Ziprasidone เมื่อประโยชน์ที่มารดาขณะตั้งครรภ์จะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์เท่านั้น (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก)

##### การใช้ยาระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและได้รับการควบคุมเป็นอย่างดีในสตรีระหว่างให้นมบุตร ข้อมูลที่มีจำกัดบ่งชี้ว่า ziprasidone ถูกขับออกมาทางน้ำนมในระดับที่ต่ำมาก ควรแนะนำให้มารดาหยุดเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองในขณะที่ได้รับยา ziprasidone

##### การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและได้รับการควบคุมเป็นอย่างดีในสตรีและชายที่ได้รับ ziprasidone

การคุมกำเนิด – ควรแนะนำให้สตรีที่อยู่ในวัยที่สามารถมีบุตรได้ที่ได้รับ ziprasidone ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่เหมาะสม

#### **4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะหรือควบคุมเครื่องจักรกล**

ziprasidone อาจทำให้เกิดอาการง่วงนอน ผู้ป่วยที่ควบคุมเครื่องจักรกลที่อันตรายรวมถึงการขับชี่ยานพาหนะ ควรระวังเมื่อใช้ยานี้จนกว่าจะแน่ใจว่ายาไม่เกิดผลนี้กับผู้ป่วย

#### **4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา**

ตารางที่ 1: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่จำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายและหมวดความถี่ CIOMS ที่จัดเรียงตามความร้ายแรงทางการแพทย์จากมากไปน้อยภายในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย มาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบน้อย มาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จาก ข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน			ภาวะภูมิไวเกิน*			
ความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ			ภาวะระดับโปร-แลคตินในเลือดสูง*			
ความผิดปกติทางจิต	นอนไม่หลับ*	พุ่งพล่าน <sup>a</sup> กระสับกระส่าย* วิตกกังวล	ประหม่า ความรู้สึกทางเพศลดลง			
ความผิดปกติทางระบบประสาท	ง่วงซึม ปวดศีรษะ	อาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อ (dystonia) <sup>D</sup> Extrapyramidal disorder* Tardive dyskinesia* อาการขยุกขยิก (dyskinesia) ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก (hypertonia) อาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia) สั่น วิงเวียน ง่วงซึม (sedation)*	เป็นลมหมดสติ* อาการชักเกร็งกระตุก (grand mal convulsion) ภาวะกล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน Hyperkinesia ความผิดปกติทางการพูด	กลุ่มอาการ neuroleptic malignant* กลุ่มอาการเซโรโโทนิน* ไบหน้าเบียว*		



ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย มาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบหาย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบหาย มาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จาก ข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติทางตา		การมองเห็นบกพร่อง	อาการ oculogyric crisis <sup>D</sup>			
ความผิดปกติทางหัวใจ		ภาวะหัวใจเต้นเร็ว ผิดปกติ*		ภาวะ torsade de pointes*		
ความผิดปกติทางหลอดเลือด			ความดันโลหิตตกเมื่อเปลี่ยน อิริยาบถ (orthostatic hypotension)*			ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (VTE)* <sup>‡</sup>
ความผิดปกติทางทางเดินหายใจ ทรวงอก และผนังกั้นกลางช่องอก				กล่องเสียงหด เกร็ง (laryngospasm) <sup>D</sup>		
ความผิดปกติทางทางเดินอาหาร		อาเจียน ท้องผูก คลื่นไส้ ภาวะหลั่งน้ำลายเกิน (salivary hypersecretion) ปากแห้ง อาหารไม่ย่อย	กลืนลำบาก (dysphagia)* ลิ้นบวมหน้า* ลิ้นผิดปกติ <sup>D</sup>			
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง		ผื่น*		Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms		

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย มาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบบ่อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบบ่อย มาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จาก ข้อมูลที่มีอยู่)
				(DRESS)* angioedema*		
ความผิดปกติทางกระดูกกล้ามเนื้อและ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง	อาการคอเอียง (torticollis) <sup>D</sup>			
ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ			ภาวะกลั้นปัสสาวะไม่อยู่* ปัสสาวะขัด	ปัสสาวะไม่ออก ปัสสาวะรดที่นอน (enuresis)*		
ความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์และหน้าอก		ความบกพร่องทางเพศใน เพศชาย	น้ำนมไหล (galactorrhea)* ภาวะเต้านมโตในเพศชาย (gynecomastia) ภาวะขาดประจำเดือน	ภาวะองคชาติแข็ง ค้าง*		
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพของบริเวณ ตำแหน่งที่ฉีดยา		อ่อนเพลีย(asthenia) อ่อนล้า*	ความรู้สึกรู้สึกไม่สบายกาย			
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ		น้ำหนักลด* น้ำหนักเพิ่ม*	Electrocardiogram QT interval นานขึ้น*			

\* อาการไม่พึงประสงค์จากยาได้รับการระบุหลังการวางจำหน่ายในตลาด

<sup>A</sup> รวมภาวะไฮโปเมเนีย (hypomania) โดยไม่ทราบความถี่

<sup>D</sup> ปฏิกิริยาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อเฉียบพลัน (acute dystonic reactions)

<sup>‡</sup> ผลกระทบที่พบในยาโรจิตทั้งกลุ่ม

## ประชากรเด็ก

ในการศึกษาทางคลินิกในโรค bipolar disorder โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม (ผู้ที่มีอายุ 10-17 ปี) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (ความถี่มากกว่า 10%) ได้แก่ อาการสงบระงับ ง่วงซึม ปวดศีรษะ อ่อนล้า มีเหงื่อ คลื่นไส้ อาเจียน และความอยากอาหารลดลง และ extrapyramidal disorders ในการศึกษาโรคจิตเภท โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม (ผู้ที่มีอายุ 13-17 ปี) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (ความถี่มากกว่า 10%) ได้แก่ อาการง่วงซึมและ extrapyramidal disorder

ข้อมูลความปลอดภัยของ ziprasidone ในเด็กนั้นคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยในผู้ใหญ่ ยกเว้นในส่วนของอาการเกิดอุบัติเหตุของอาการง่วงและซึมเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเด็ก

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กพบว่า ziprasidone มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มระยะเวลาของ QT interval (dose-related prolongation) ในระดับน้อยถึงปานกลาง โดยขึ้นกับขนาดของ ziprasidone เหมือนกับที่พบได้ในประชากรผู้ใหญ่

## 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ข้อมูลการใช้ ziprasidone เกินขนาดยังมีจำกัด ขนาดรับประทานครั้งเดียวสูงสุดที่มีการยืนยันคือ 12800 มก. กรณีนี้มีรายงานการเกิด extrapyramidal symptoms และมีค่า QTc interval 446 msec (ไม่พบผลต่อการทำงานของหัวใจ) ในกรณีการได้รับยาเกินขนาดโดยทั่วไป อาการที่มีรายงานมากที่สุดคือ extrapyramidal symptoms ง่วงนอน สั่น และอาการวิตกกังวล

ยังไม่มียาด้านพิษเฉพาะสำหรับ ziprasidone ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาดอย่างเฉียบพลัน ให้เปิดและคงการเปิดของทางเดินหายใจ และให้ออกซิเจนและการระบายอากาศที่เพียงพอ ควรพิจารณาทำการล้างท้อง (หลังจากสอดหลอดคาทอลัมในกรณีที่ผู้ป่วยหมดสติ) และใช้ activated charcoal ร่วมกับยาระบาย อาจเกิดอาการตื้อ ชัก หรือกล้ามเนื้อเกร็งและคอติง (dystonic reaction) หลังจากได้รับยาเกินขนาดซึ่งอาจชักนำให้เกิดการเสียชีวิตเมื่อถูกทำให้อาเจียน ควรเริ่มติดตามตรวจระบบหัวใจและหลอดเลือดทันทีและควรทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องเพื่อตรวจหาจังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติ (arrhythmias) ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ เนื่องจาก ziprasidone จับกับโปรตีนในพลาสมาสูง การล้างไต (hemodialysis) เพื่อรักษาการได้รับยาเกินขนาดจึงไม่น่าได้รับประโยชน์แต่อย่างใด ควรติดตามดูแลและแนะนำอย่างใกล้ชิดจนกว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

การศึกษาการจับกับ receptor

ziprasidone มีความดึงดูดที่จะไปจับ (affinity) กับ dopamine type 2 (D<sub>2</sub>) receptor สูง และจับกับ serotonin type 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>) ในระดับที่สูงมากกว่า ziprasidone ยังมีผลต่อ serotonin 5HT<sub>2C</sub> 5HT<sub>1D</sub> และ 5HT<sub>1A</sub> receptor ซึ่ง ziprasidone มีความดึงดูดที่จะจับกับ receptor เหล่านี้เท่ากับหรือมากกว่า D<sub>2</sub> receptor ziprasidone มีความดึงดูดที่จะจับกับ neuronal serotonin และ norepinephrine transporter ในระดับปานกลาง ziprasidone มีความดึงดูดที่จะจับกับ histamine H<sub>1</sub>- และ alpha<sub>1</sub>-receptor ระดับปานกลาง ซึ่งการต้านฤทธิ์ที่ receptor เหล่านี้มีผลทำให้เกิดอาการ ง่วงนอนและความดันต่ำขณะลุกขึ้นยืน (orthostatic hypotension) ตามลำดับ ziprasidone แสดงให้เห็นว่ามีความดึงดูดที่จะจับกับ muscarinic M<sub>1</sub>-receptor น้อยมาก อาการความจำบกพร่อง สัมพันธ์กับการต้านฤทธิ์ที่ receptor นี้

#### การศึกษาการทำงานของ receptor

ziprasidone แสดงผลเป็นตัวต้านฤทธิ์ที่ serotonin type 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>) receptor และ dopamine type 2 (D<sub>2</sub>) receptor ซึ่งมีผู้เสนอว่าฤทธิ์การรักษาโรคจิตส่วนหนึ่งมาจากการเป็นตัวต้านฤทธิ์ที่ receptor เหล่านี้

ziprasidone ยังเป็นตัวต้านฤทธิ์ที่มีความแรงสูงต่อ 5HT<sub>2C</sub> และ 5HT<sub>1D</sub> receptor เป็นตัวเสริมฤทธิ์อย่างมากต่อ 5HT<sub>1A</sub> receptor และยับยั้งการเก็บกลับที่ปลายประสาท (neuronal reuptake) ของ norepinephrine และ serotonin

#### การศึกษาโดยการทำ Positron Emission Tomography (PET) ในมนุษย์

จากการวัดโดย PET พบว่า 12 ชั่วโมงหลังการให้ยา ziprasidone ขนาด 40 มก. 5HT<sub>2A</sub> receptor ถูกปิดกั้นมากกว่า 80% และ D<sub>2</sub> receptor ถูกปิดกั้นมากกว่า 50%

#### ข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาวิจัยทางคลินิก

จากการศึกษาแบบปกปิดผลทั้ง 2 ทางเปรียบเทียบกับยาอื่น โดยตรวจดู metabolic parameter ซึ่งได้แก่ น้ำหนัก ระดับ total cholesterol ไตรกลีเซอไรด์ อินซูลิน และ insulin resistance (IR) index เมื่องดอาหาร พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา ziprasidone ค่า metabolic parameter เหล่านี้จะไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญจากค่าพื้นฐาน

#### ผลการศึกษาความปลอดภัยหลังจากยาวางจำหน่าย

การศึกษาแบบสุ่มหลังจากยาได้รับอนุมัติ ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาจำนวน 18,239 ราย เปรียบเทียบกับ olanzapine ที่มีการเฝ้าติดตามผลเป็นเวลา 1 ปี ได้จัดทำขึ้นเพื่อดูว่าผลของ ziprasidone (จำนวน 9,120 ราย) ต่อ QTc interval นั้นมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากสาเหตุที่ไม่ใช่เกิดจากการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยจิตเภท จากการศึกษาซึ่ง

การศึกษาในเวชปฏิบัติปกติทั่วไป (naturalistic clinical practice setting) ไม่พบความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุที่ไม่ใช่เกิดจากการฆ่าตัวตายระหว่าง ziprasidone กับ olanzapine

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่สัมพันธ์กับความผิดปกติทางจิตพบในกลุ่ม ziprasidone (12.7%) มากกว่ากลุ่ม olanzapine (8.6%)

จากการศึกษาการใช้ยา ziprasidone ร่วมกับ lithium หรือ valproate ผู้ป่วยทนต่อยา ziprasidone ได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยา ziprasidone ที่พบบ่อยได้แก่ ง่วงนอน อาการง่วงไม่ติดที่ สัน เป็นต้น ผลของยาต่อค่า QTc มีความคล้ายคลึงกันกับการศึกษาอื่นที่ใช้ ziprasidone เป็นยาเดี่ยว

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

โดยปกติระดับยาสูงสุดในเลือดหลังการรับประทาน ziprasidone หลายครั้งต่อเนื่อง (multiple doses) พร้อมอาหาร อยู่ที่ 6-8 ชั่วโมงหลังได้รับยา ziprasidone แสดงจลนศาสตร์เป็นเส้นตรง (linear kinetics) ในช่วงขนาดยาที่ใช้รักษาคือ 40 – 80 มก. วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ได้รับอาหาร

ผู้ป่วยที่รับประทานอาหารและได้รับยา ziprasidone ขนาด 20 มก. จะมีค่า absolute bioavailability ของยาเท่ากับ 60% การดูดซึม ziprasidone เข้าสู่ร่างกายลดลงจนถึง 50% เมื่อรับประทานยาในสภาวะที่ร่างกายอดอาหาร

การให้ยารวันละ 2 ครั้ง โดยทั่วไปทำให้ยาถึงระดับที่คงที่ภายใน 3 วัน ระดับยาในร่างกายที่คงที่ขึ้นกับขนาดยาที่ให้

ที่ระดับยาคงที่ ค่าเฉลี่ยของ terminal elimination half-life ของ ziprasidone คือประมาณ 6.6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ค่าเฉลี่ย systemic clearance หลังฉีดยาเข้าเส้นเลือดดำเท่ากับ 7.5 มล./นาที/กก. ค่า volume of distribution ประมาณ 1.5 ลิตร/กก. ziprasidone จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ดีมาก (มากกว่า 99%) โดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา

หลังจากรับประทานยา ziprasidone แล้วยาส่วนใหญ่จะถูกเมตาบอไลซ์ โดยมียาเพียงจำนวนน้อยที่ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ (น้อยกว่า 1%) หรืออุจจาระ (น้อยกว่า 4%) ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง เมตาบอลิซึมที่สำคัญมี 3 วิธีทำให้เกิดเมตาบอไลต์ในกระแสโลหิตที่สำคัญ 4 ตัว ได้แก่ benzisothiazole piperazine (BITP) sulphoxide, BITP sulphone, ziprasidone sulphoxide และ S-methylidihydroziprasidone ยาถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณ 20% และถูกขับทางอุจจาระประมาณ 66% ของขนาดยาที่รับประทาน ziprasidone ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงมีอยู่ประมาณ 44% ของส่วนประกอบที่เกี่ยวข้องกับยาทั้งหมดในซีรัม

Ziprasidone ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอไลซ์ผ่าน 2 ขบวนการหลัก : 2 ใน 3 ของเมตาบอไลซึมจะผ่าน ขบวนการ reduction และ methylation ได้สาร S-methyldihydroziprasidone อีก 1 ใน 3 ของเมตาบอไลซึมจะผ่านขบวนการ oxidative จากการศึกษานีโกลดทดลองที่ศึกษาโดยใช้ชิ้นส่วนเซลล์ตับของมนุษย์ (human liver subcellular fractions) พบว่า S-methyldihydroziprasidone ถูกสร้างจาก 2 ขั้นตอน ซึ่งการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า ขั้นตอนแรกเป็นขั้นตอนหลักที่เกิดจากขบวนการ chemical reduction โดย glutathione เช่นเดียวกับการเกิดขบวนการ enzymatic reduction โดย aldehyde oxidase ขั้นตอนที่ 2 เกิดจากขบวนการ methylation โดย thiol methyltransferase

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า CYP3A4 เป็นเอนไซม์ cytochrome P450 ที่สำคัญซึ่งเร่ง (catalyse) เมตาบอไลซึมแบบ oxidation ของ ziprasidone

จากการศึกษาในหลอดทดลอง คุณสมบัติที่มีร่วมกันของ ziprasidone, S-methyl-dihydroziprasidone และ ziprasidone sulphoxide อาจทำนาย QTc-prolonging effect ได้ S-methyl-dihydroziprasidone ส่วนใหญ่ถูกกำจัดโดยถูกขับออกทางอุจจาระและเมตาบอไลซึมที่ถูกเร่งด้วย CYP3A4 sulphoxide ถูกกำจัดโดยขับออกทางไตและเมตาบอไลซึมที่สำคัญรองลงมาและถูกเร่งด้วย CYP3A4

ผลการศึกษาใน phase I พบว่า ketoconazole (ขนาด 400 มก.ต่อวัน) ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 เพิ่มความเข้มข้นของ ziprasidone ในซีรัมต่ำกว่า 40% ในระหว่างที่รักษาด้วยยา ketoconazole ค่าความเข้มข้นในซีรัมของ S-methyl-dihydroziprasidone เพิ่มขึ้น 55% ณ เวลาที่คาดว่าความเข้มข้นของ ziprasidone ถึงระดับสูงสุด ไม่พบมี QTc prolongation เพิ่มเติม

ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ ziprasidone ชนิดรับประทานในคนหนุ่มสาว ผู้สูงอายุ ผู้ชาย หรือผู้หญิง ไม่มีความแตกต่างกันทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ

การตรวจคัดกรองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ziprasidone ชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่กับ ไม่สูบบุหรี่ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยา ziprasidone ชนิดรับประทาน ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องปานกลางถึงรุนแรงกับอาสาสมัครที่ไตทำงานปกติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าความเข้มข้นในซีรัมของเมตาบอไลต์ในผู้ป่วยเหล่านี้เพิ่มขึ้นหรือไม่

ถ้าดับมีการทำงานบกพร่องระดับอ่อนถึงปานกลาง (Child-Pugh A or B) ระดับความเข้มข้นของ ziprasidone หลังรับประทานในซีรัมจะสูงขึ้น 30% และค่า terminal half-life จะยาวกว่าในอาสาสมัครปกติประมาณ 2 ชม.

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิกที่ได้จากการศึกษาทั่วไปของเภสัชวิทยาต้านความผิดปกติ การเป็นพิษต่อพันธุกรรม การก่อมะเร็ง ไม่พบว่ายานี้มีอันตรายเป็นพิเศษต่อมนุษย์ การศึกษาผลต่อการสืบพันธุ์ในหนูและกระต่าย ไม่พบว่า ziprasidone ทำให้เกิดการก่อรูป ในขนาดยาที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาจบ่งบอกถึงภาวะพิษต่อแม่ (เช่น ง่วงซึม และการเพิ่มของน้ำหนักตัวลดลง) พบว่าเกิดผลอันไม่พึงประสงค์ต่อการสืบพันธุ์และมีการเพิ่มจำนวนลูกสัตว์ที่ตายแรกเกิด น้ำหนักลูกสัตว์ลดลงและการพัฒนาการทำงานของอวัยวะข้าง พบว่ามีการเพิ่มการตายระหว่างคลอด และพัฒนาการทำงานของอวัยวะในลูกสัตว์ข้าง เมื่อความเข้มข้นของยาในพลาสมาของตัวแม่มีค่าเทียบเท่ากับความเข้มข้นสูงสุดของยาในมนุษย์ที่ได้รับยาในขนาดที่ใช้รักษา

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

lactose monohydrate, pregelatinised maize starch, magnesium stearate, gelatin, titanium dioxide, Indigotin

### 6.2 ความไม่เข้ากันกับยาตัวอื่น

ไม่มีข้อมูล

### 6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

### 6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

ควรเก็บ ziprasidone ชนิดแคปซูล ไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริค (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Title: Ziprasidone hydrochloride  
LPD rev no.: 19.1  
LPD Date: July 27, 2022  
Country: Thailand  
Reference: CDS ver: 19.0; dated: April 16, 2021

Country: Thailand