

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZELDOX® 20 mg, gélules

ZELDOX® 40 mg, gélules

ZELDOX® 60 mg, gélules

ZELDOX® 80 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ZELDOX 20 mg, gélules :

Chaque gélule contient du chlorhydrate de ziprasidone monohydraté correspondant à 20 mg de ziprasidone.

ZELDOX 40 mg, gélules :

Chaque gélule contient du chlorhydrate de ziprasidone monohydraté correspondant à 40 mg de ziprasidone.

ZELDOX 60 mg, gélules :

Chaque gélule contient du chlorhydrate de ziprasidone monohydraté correspondant à 60 mg de ziprasidone.

ZELDOX 80 mg, gélules :

Chaque gélule contient du chlorhydrate de ziprasidone monohydraté correspondant à 80 mg de ziprasidone.

Autre(s) ingrédient(s) à effet notoire :

ZELDOX 20 mg, gélules :

Chaque gélule contient 66,1 mg de lactose monohydraté

ZELDOX 40 mg, gélules :

Chaque gélule contient 87,83 mg de lactose monohydraté

ZELDOX 60 mg, gélules :

Chaque gélule contient 131,74 mg de lactose monohydraté

ZELDOX 80 mg, gélules :

Chaque gélule contient 175,65 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

ZELDOX 20 mg, gélules :

gélules bleues-blanches de taille 4 portant les inscriptions « Pfizer » et « ZDX 20 »

ZELDOX 40 mg, gélules :

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

ZELDOX 60 mg, gélules :

gélules blanches de taille 3 portant les inscriptions « Pfizer » et « ZDX 60 »

ZELDOX 80 mg, gélules :

gélules bleues-blanches de taille 2 portant les inscriptions « Pfizer » et « ZDX 80 »

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le ziprasidone est utilisé pour le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Le ziprasidone est utilisé chez l'adulte ainsi que chez l'enfant et l'adolescent de 10 à 17 ans pour le traitement d'épisodes maniaques ou mixtes de sévérité au maximum modérée dans le cadre des troubles bipolaires (la prévention des épisodes de troubles bipolaires n'a pas été démontrée – voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adulte

La dose recommandée dans le traitement aigu de la schizophrénie et de la manie bipolaire est de 40 mg deux fois par jour pris avec de la nourriture. La dose peut être portée à 80 mg deux fois par jour au maximum, selon la réponse clinique du patient. Si nécessaire, la dose maximale recommandée peut être prise dès le 3^e jour de traitement.

La dose maximale ne doit en aucun cas être dépassée car la tolérabilité de doses supérieures à 160 mg/jour n'est pas démontrée ; de plus, le ziprasidone a été associé à un allongement de l'intervalle QT lié à la dose (voir rubrique 4.3 et 4.4).

La dose d'entretien de ziprasidone pour le traitement de patients souffrant de schizophrénie doit être la plus basse possible ; dans de nombreux cas, une dose de 20 mg deux fois par jour seulement peut être suffisante.

Patient âgé

Une dose initiale plus faible n'est pas généralement recommandée, mais elle peut être envisagée chez les patients de plus de 65 ans lorsque des facteurs cliniques vont dans ce sens.

Patients insuffisants rénaux

En cas d'insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

En cas d'insuffisance hépatique, il convient d'envisager une réduction des doses (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Enfant et adolescent

Troubles bipolaires

Chez les patients pédiatriques de 10 à 17 ans, le premier jour, la dose recommandée pour le traitement aigu des troubles bipolaires est une dose unique de 20 mg prise avec un repas. Ensuite, la dose de ziprasidone doit être divisée et administrée deux fois par jour lors des repas. La dose doit être augmentée sur une période de 1 à 2 semaines pour atteindre une dose de 120 à 160 mg/jour pour les patients pesant 45 kg ou plus et une dose de 60 à 80 mg/jour pour les patients pesant moins de 45 kg. Ensuite, en fonction de l'état clinique du patient, la dose doit être comprise entre 80 et 160 mg/jour pour les patients pesant 45 kg et plus et entre 40 et 80 mg/jour pour les patients pesant moins de 45 kg. Dans l'étude clinique, une posologie asymétrique était possible, avec l'administration, le matin, d'une dose inférieure de 20 à 40 mg à la dose du soir (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Il est très important de ne pas dépasser la dose maximale recommandée en fonction du poids ; en effet, le profil de sécurité d'emploi d'une dose supérieure à la dose maximale

(160 mg/jour pour les enfants pesant au minimum 45 kg et 80 mg/jour pour les enfants pesant moins de 45 kg) n'est pas avéré et le ziprasidone est associé à un allongement de l'intervalle QT lié à la dose (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Schizophrénie

La sécurité d'emploi et l'efficacité du ziprasidone chez les patients pédiatriques souffrant de schizophrénie n'ont pas été démontrées (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
- Infarctus aigu du myocarde récent
- Insuffisance cardiaque non compensée
- Troubles du rythme cardiaque traités par des antiarythmiques de classes IA et III
- Traitement concomitant par des médicaments allongeant l'intervalle QT, comme les antiarythmiques de classes IA et III, le trioxyde d'arsenic, l'halofantrine, l'acétate de lévométhadyl, la mésoridazine, la thioridazine, le pimozone, la sparfloxacine, la gatifloxacine, la moxifloxacine, le mésilate de dolasétron, la méfloquine, le sertindol 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 le ziprasidone ne peut être recommandé, les antécédents du patient doivent être établis, y compris ses antécédents familiaux, et un examen physique doit être pratiqué (voir rubrique 4.3).

Intervalle QT

Le ziprasidone provoque un allongement dose-dépendant léger à modéré de l'intervalle QT (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le ziprasidone ne doit pas être administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5). La prudence est de mise pour les patients atteints de bradycardie marquée. Les déséquilibres électrolytiques tels que l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmies malignes et doivent être corrigés avant de commencer le traitement par le ziprasidone. Pour les patients souffrant de maladies cardiaques stables, la réalisation d'un ECG de contrôle avant le début du traitement doit être envisagée.

Lorsque des symptômes cardiaques, p. ex., palpitations, vertiges, syncope ou crampes, se produisent, il convient d'envisager la possibilité de troubles malins du rythme cardiaque et de mener un bilan cardiaque incluant un ECG. Si la longueur de l'intervalle QT_c dépasse 500 millisecondes, il est recommandé d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.3).

De rares cas de survenue de torsades de pointes ont été signalés après la mise sur le marché chez des patients présentant plusieurs facteurs de risque ayant reçu du ziprasidone.

Enfant et adolescent

La sécurité d'emploi et l'efficacité du ziprasidone pour le traitement d'enfants et d'adolescents souffrant de schizophrénie n'ont pas été étudiées.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le SMN est un symptôme rare mais pouvant engager le pronostic vital, qui a été observé en lien avec les neuroleptiques, ziprasidone compris. Le traitement du SMN inclut

obligatoirement l'arrêt immédiat de tous les neuroleptiques.

Effets indésirables cutanés sévères

Le syndrome d'exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été décrit en lien avec la prise de ziprasidone. Le DRESS est l'association de trois ou plus des symptômes suivants : effets indésirables cutanés (p. ex., éruption ou dermatite exfoliative), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et une ou plusieurs complications systémiques, p. ex., hépatite, néphrite, pneumonie, myocardite et péricardite.

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

Les effets indésirables cutanés sévères peuvent mener au décès. Le ziprasidone doit être arrêté en cas de survenue d'effets indésirables cutanés sévères.

Dyskinésie tardive

Le ziprasidone peut être responsable de dyskinésies tardives ou d'un syndrome extrapyramidal tardif après un traitement prolongé. L'expérience montre que les patients souffrant de troubles bipolaires sont particulièrement susceptibles de présenter ce type d'effets indésirables. Ils sont plus fréquents en cas de traitement prolongé et chez les sujets plus âgés. En présence de signes de dyskinésie tardive, il convient d'envisager une diminution de la dose ou l'arrêt du ziprasidone.

Convulsions

Il convient d'être prudent lors du traitement de patients qui ont des antécédents de convulsions.

Insuffisance hépatique

L'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'est pas suffisante. Il convient d'être prudent en cas d'utilisation de ziprasidone pour ce groupe de patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Médicaments contenant du lactose

Compte tenu que les gélules contiennent du lactose (voir rubrique 6.1), les patients souffrant du syndrome héréditaire rare d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou d'un trouble de la résorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre les gélules de Zeldox.

Augmentation du risque de survenue d'événements indésirables cérébrovasculaires chez les patients souffrant de démence

Dans des études cliniques randomisées, contrôlées par placebo, menées chez des patients souffrant de démence et traités par quelques anti-psychotiques atypiques, un triplement du risque d'événements indésirables cérébrovasculaires a été observé. Le mécanisme de cette augmentation du risque n'est pas connu. On ne peut exclure que cet effet soit également présent lors de l'utilisation d'autres antipsychotiques ou dans d'autres groupes de patients. Le ziprasidone doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque accru d'AVC.

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence

Les données de deux grandes études observationnelles ont montré que des patients âgés souffrant de démence et traités avec des antipsychotiques présentent une légère augmentation du risque de mortalité comparativement aux personnes non traitées. Cependant, les données ne sont pas suffisantes pour évaluer l'ampleur exacte de ce risque potentiel. La cause de cette augmentation du risque n'est pas connue.

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

Risque de thrombo-embolie

Des cas de thrombo-embolie veineuse (TVE) ont été rapportés en lien avec l'utilisation d'antipsychotiques. Compte tenu que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque héréditaires de TVE, tous les facteurs de risque possibles de TVE doivent être identifiés avant et après le traitement par le ziprasidone et des mesures préventives doivent être prises.

Priapisme

Des cas de priapisme ont été rapportés en lien avec l'utilisation d'antipsychotiques, y compris le ziprasidone. Comme avec les autres médicaments psychotropes, cet événement indésirable ne semble pas dépendre de la dose ni de la durée du traitement.

Hyperprolactinémie

Comme les autres médicaments ayant un effet antagoniste sur les récepteurs de la dopamine type D₂, le ziprasidone peut augmenter la concentration de prolactine. Des effets indésirables de type galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie et impuissance ont été rapportés en lien avec l'utilisation de substances qui augmentent la concentration de prolactine. Une hyperprolactinémie prolongée, lorsqu'elle est accompagnée d'un hypogonadisme, peut entraîner une réduction de la densité osseuse.

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

Aucune étude pharmacocinétique ni pharmacodynamique n'a été menée avec le ziprasidone et d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT. Dans la mesure où il n'est pas possible d'exclure un effet additif du ziprasidone et de ces médicaments, le ziprasidone ne doit pas être administré avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT, comme les antiarythmiques de classes IA et III, le trioxyde d'arsenic, l'halofantrine, l'acétate de lévométhadyl, la mésozidazine, la thioridazine, le pimozide, la sparfloxacine, la gatifloxacine, la moxifloxacine, le mésilate de dolasétron, la méfloquine, le sertindol ou le cisapride (voir rubrique 4.3).

L'interaction entre le ziprasidone et d'autres médicaments n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Médicaments ayant un effet sur le système nerveux central/alcool

Compte tenu de l'effet principal du ziprasidone, il convient d'être prudent en cas d'association avec d'autres médicaments ayant un effet sur le système nerveux central et avec de l'alcool.

Effet du ziprasidone sur d'autres médicaments

Une étude *in vivo* avec le dextrométhorphan n'a pas montré d'inhibition notable du CYP2D6 à des concentrations plasmatiques inférieures de 50 % aux concentrations atteintes lors de l'administration de 40 mg de ziprasidone deux fois par jour. Les données *in vitro* montrent que le ziprasidone pourrait être un inhibiteur modéré du CYP2D6 et du CYP3A4. Il est cependant improbable que le ziprasidone influence de manière cliniquement pertinente la pharmacocinétique de médicaments métabolisés par ces isoformes du cytochrome P450.

Contraceptifs oraux :

L'utilisation du ziprasidone n'a pas entraîné de modification significative de la pharmacocinétique des dérivés de l'œstrogène (éthinyloestradiol, substrat du CYP3A4) ou de la progestérone.

Lithium :

L'utilisation simultanée de ziprasidone n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du lithium.

Compte tenu que le ziprasidone et le lithium sont associés à des modifications de la conduction cardiaque, leur utilisation concomitante pourrait être associée à un risque d'interactions pharmacodynamiques, y compris de troubles du rythme cardiaque. Dans des études cliniques contrôlées, l'utilisation simultanée de ziprasidone et de lithium n'a

cependant pas entraîné d'augmentation du risque clinique comparativement à l'utilisation du ziprasidone seul.

Les données disponibles concernant un traitement simultané avec le stabilisateur de l'humeur carbamazépine sont limitées. Une interaction pharmacocinétique entre le ziprasidone et le valproate est peu probable dans la mesure où ces deux médicaments ne sont pas métabolisés de la même manière. Une étude sur des patients recevant simultanément du ziprasidone et du valproate a montré que la concentration moyenne de valproate était incluse dans le domaine thérapeutique obtenu lors de l'administration de valproate et de placebo.

Effet d'autres médicaments sur le ziprasidone

Le kétoconazole, inhibiteur du CYP3A4 et de la P-GP, à une dose de 400 mg/jour, a entraîné une augmentation de la concentration sérique de ziprasidone < 40 %. La concentration sérique de S-méthyl-dihydroziprasidone et de sulfoxyde de ziprasidone était supérieure de 55 % et de 8 % pour le t_{max} souhaité du ziprasidone. Aucun allongement supplémentaire de l'intervalle QT_c n'a été observé. Il est peu probable que les modifications de la pharmacocinétique en cas d'utilisation simultanée d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 soient cliniquement pertinentes ; en conséquence, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Les données *in vitro* et les données des études animales montrent que le ziprasidone pourrait être un substrat de la glycoprotéine P (P-GP). La signification de ces données pour l'homme *in vivo* n'est par ailleurs pas connue. Puisque le ziprasidone est un substrat du CYP3A4 et que l'induction du CYP3A4 et celle de la P-GP sont liées, une utilisation concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 et de la P-GP, comme la carbamazépine, la rifampicine et le millepertuis, pourrait entraîner une réduction de la concentration plasmatique de ziprasidone.

Lors d'un traitement simultané avec la carbamazépine à la dose de 200 mg deux fois par jour pendant 21 jours, l'exposition au ziprasidone a diminué d'environ 35 %.

Antiacides :

L'utilisation répétée d'antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium ou de cimétidine après la prise de nourriture n'a pas influencé de manière cliniquement significative la pharmacocinétique du ziprasidone.

Sérotoninergiques

Un syndrome sérotoninergique transitoire est survenu dans des cas isolés d'utilisation thérapeutique de ziprasidone en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques, comme les ISRS (voir rubrique 4.8). Les signes du syndrome sérotoninergique sont notamment une confusion, une agitation, de la fièvre, des sueurs, une ataxie, une hyperréflexie, une myoclonie et des diarrhées.

Liaison aux protéines

Le ziprasidone se lie fortement aux protéines plasmatiques. La liaison *in vitro* du ziprasidone aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée par la warfarine ni le propranolol (deux substances qui se lient fortement aux protéines plasmatiques). Le ziprasidone ne modifie pas plus la liaison de ces substances dans le plasma humain. Une interaction médicamenteuse avec le ziprasidone en raison de réactions d'éviction est donc hautement improbable.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Des études expérimentales de toxicité sur la reproduction chez l'animal ont montré des effets indésirables sur la fertilité à des doses déjà toxiques pour la mère et/ou ayant entraîné une sédation. Aucun signal d'effet tératogène n'a été observé (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Aucune étude chez la femme enceinte n'est disponible. Les femmes en âge de procréer

doivent donc être informées qu'elles ne doivent prendre le ziprasidone que si elles utilisent une méthode de contraception suffisante. L'expérience étant limitée chez la femme, le ziprasidone ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Effet de classe des antipsychotiques

Les nouveau-nés qui ont été exposés à des antipsychotiques (ziprasidone inclus) pendant le 3^e trimestre de la grossesse sont exposés à un risque d'effets indésirables, dont des symptômes extrapyramidaux et/ou des manifestations de sevrage, dont la sévérité et la durée peuvent varier après la naissance. Des cas d'agitation, d'augmentation ou de réduction du tonus musculaire, de tremblements, de somnolence, de dyspnée ou de troubles de la prise alimentaire ont été rapportés. Les nouveau-nés doivent donc être surveillés attentivement. Zeldox ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Si le traitement doit être interrompu pendant la grossesse, l'interruption doit être progressive.

Allaitement

On ne sait pas si le ziprasidone passe dans le lait maternel. Les patientes qui prennent du ziprasidone ne doivent pas allaiter. Si le traitement est nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.

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

Le ziprasidone peut provoquer une somnolence et avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être mis en garde contre une participation active à la circulation ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Le ziprasidone *per os* a été utilisé dans le cadre d'études cliniques (voir rubrique 5.1) chez environ 6 500 adultes. Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquents pendant les études cliniques chez les patients souffrant de schizophrénie ont été : insomnie, somnolence, céphalées et agitation. Chez les patients souffrant de manie bipolaire, les effets indésirables médicamenteux les plus fréquents pendant les études cliniques ont été : sédation, céphalées et somnolence.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables médicamenteux observés dans des études contrôlées portant sur la schizophrénie et la manie bipolaire.

Tous les effets indésirables médicamenteux sont présentés par système d'organe et par fréquence :

- Très fréquent (≥ 1/10) ;
- Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ;
- Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ;
- Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ;
- Très rare (< 1/10 000)

Fréquence inconnue (la fréquence n'est pas évaluable au vu des données disponibles).

Les effets indésirables médicamenteux présentés ci-dessous peuvent aussi être liés à la maladie sous-jacente et/ou à un traitement simultané par d'autres médicaments.

Classe de système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Fréquence inconnue (la fréquence n'est pas évaluable au vu des données disponibles).
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Réaction anaphylactique	
Infections et infestations		Rhinite			
Affections hématologiques et du système lymphatique				Lymphopénie, éosinophilie	
Affections endocriniennes			Hyperprolactinémie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation de l'appétit	Hypocalcémie	
Affections psychiatriques	Insomnie	Manie, fièvre, anxiété, agitation	Crises de paniques, cauchemars, nervosité, humeur dépressive, diminution de la libido	Épisodes hypomaniaques, bradyphrénie, anorgasmie, affect émoussé	
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalées	Dystonie, troubles extrapyramidaux, parkinsonisme, dyskinésies tardives, dyskinésies, hypertonie, acathisie, tremblement, vertiges, sédation	Syncopé, crises de grand mal, ataxie, akinésie, syndrome des jambes sans repos, troubles de la marche, salivation, paresthésies, hypoesthésies, dysarthrie, troubles de l'attention, hypersomnie, léthargie	Syndrome malin des neuroleptiques, syndrome sérotoninergique, asymétrie du visage, parésies	

Affections oculaires		Vision trouble, troubles de la vue	Crise oculogyre, photophobie, sécheresse oculaire	Amblyopie, démangeaisons oculaires	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, acouphènes, otalgie		
Affections cardiaques		Tachycardie	Palpitations	Torsades de pointes	
Affections vasculaires		Hypertension	Crise hypertensive, hypotension orthostatique, hypotension	Hypertension systolique, hypertension diastolique, variations de la pression artérielle	Embolie veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Sensation de serrement de la gorge, dyspnée, douleurs oropharyngées	Spasme laryngé, hoquet	
Affections gastro-intestinales		Vomissements, diarrhée, nausées, constipation, salivation, sécheresse buccale, dyspepsie	Dysphagie, gastrite, reflux gastro-intestinal, symptômes abdominaux, maladies de la langue, flatulence	Selles liquides	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption	Urticaire, éruption maculo-papuleuse, acné, alopecie	Exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), psoriasis, angioedème, dermatite allergique, œdème du visage, érythème, éruption papuleuse, irritations cutanées	

Affections musculo-squelettiques et systémiques		Rigidité musculaire	Torticolis, spasmes musculaires, douleurs dans les extrémités, troubles musculo-squelettiques, raideur articulaire	Trismus	
Affections du rein et des voies urinaires			Incontinence urinaire, dysurie	Rétention urinaire, énurésie	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				Syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né	
Affections des organes de reproduction et du sein		Troubles de l'excitation sexuelle chez l'homme	Galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée	Priapisme, augmentation des érections, dysfonction érectile	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, douleurs, asthénie, fatigue	Gêne thoracique, soif	Sensation de chaleur	
Investigations		Perte de poids, prise de poids	Allongement de l'intervalle QT _c à l'ECG, anomalies aux tests fonctionnels hépatiques	Augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase (LDH)	

Dans des études à court et long terme du ziprasidone pour le traitement de patients atteints de schizophrénie et de manie bipolaire, des convulsions tonico-cloniques et une hypotonie sont survenues, rarement (chez moins de 1 % des patients traités par le ziprasidone).

Le ziprasidone provoque un allongement dose-dépendant léger à modéré de l'intervalle QT (voir rubrique et 5.1). Dans des études cliniques incluant des patients souffrant de schizophrénie, un allongement de 30 à 60 secondes a été observé sur 12,3 % des ECG des patients traités par ziprasidone (976 sur 7 941) et sur 7,5 % des ECG des patients sous placebo (73 sur 975). Un allongement de plus de 60 millisecondes a été observé sur les ECG de 1,6 % des patients traités par ziprasidone (128 sur 7 941) et sur 1,2 % des ECG des patients sous placebo (12 sur 975). Un allongement de l'intervalle QT_c supérieur à 500 millisecondes a été observé chez 3 des 3 266 patients traités par ziprasidone (0,1 %) et chez 1 des 538 patients sous placebo (0,2 %). Des résultats similaires ont été obtenus dans les essais cliniques incluant des patients souffrant de manie bipolaire.

Dans des études à long terme du traitement d'entretien chez des patients souffrant de schizophrénie, de rares cas d'augmentation des concentrations de prolactine ont été observés chez des patients traités par le ziprasidone ; les concentrations se sont toutefois normalisées sans interruption du traitement dans la plupart des cas. Les effets cliniques possibles (p. ex., gynécomastie ou augmentation de taille des glandes mammaires) ont en outre été rares.

Enfants et adolescents souffrant de troubles bipolaires et adolescents souffrant de schizophrénie

Dans une étude des troubles bipolaires contrôlée par placebo (groupe d'âge : 10 à 17 ans), les effets indésirables les plus fréquents (fréquence supérieure à 10 %) ont été : sédation, somnolence, céphalées, fatigue, nausées et vertiges. Dans une étude de la schizophrénie contrôlée par placebo (groupe d'âge : 13 à 17 ans), les effets indésirables les plus fréquents (fréquence supérieure à 10 %) ont été : somnolence et troubles extrapyramidaux. La fréquence, l'importance et la sévérité des effets indésirables chez ces patients ont été dans l'ensemble comparables à celles ayant été observées chez des adultes atteints de troubles bipolaires ou de schizophrénie traités par ziprasidone.

Dans des études pédiatriques des troubles bipolaires et de la schizophrénie, un allongement de l'intervalle QT léger à modéré, dépendant de la dose, a été observé sous ziprasidone, similaire à celui observé dans la population adulte. Aucun cas de crises tonico-cloniques ou d'hypotonie n'a été rapporté dans les études pédiatriques des troubles bipolaires contrôlés par placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté au *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*, service pharmacovigilance, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn ; site Internet : www.bfarm.de.

4.9 Surdosage

L'expérience du surdosage du ziprasidone est limitée. La dose unique de ziprasidone ingérée la plus élevée connue est une dose de 12 800 mg. Dans ce cas, des symptômes extrapyramidaux et un allongement de 446 millisecondes de l'intervalle QT/QT_c (sans séquelles cardiaques) ont été rapportés. De manière générale, les symptômes les plus fréquemment observés après un surdosage sont : symptômes extrapyramidaux, somnolence, tremblements et anxiété.

L'apparition possible de troubles de la conscience, de convulsions ou des réactions dystoniques au niveau de la tête et du cou après un surdosage peut entraîner un risque d'aspiration en cas de vomissement provoqué. Une surveillance de la fonction cardiovasculaire incluant un ECG en continu doit commencer immédiatement afin de détecter d'éventuelles arythmies. Il n'existe aucun antidote spécifique au ziprasidone.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotiques, dérivés indoliques

Code ATC : N05AE04

Le ziprasidone présente une affinité élevée pour les récepteurs de la dopamine de type 2 (D₂) et une affinité encore supérieure pour les récepteurs de la sérotonine de type 2A (5HT_{2A}). Lors d'une étude par tomographie par émission de positrons (PET), l'inhibition des récepteurs 12 heures après administration d'une dose unique de 40 mg était supérieure à 80 % pour les récepteurs 5HT_{2A} et supérieure à 50 % pour les récepteurs D₂. L'affinité du ziprasidone pour les récepteurs de la sérotonine 5HT_{2C}, 5HT_{1D} et 5HT_{1A} est supérieure ou

égale à son affinité pour les récepteurs D₂. Le ziprasidone présente une affinité modérément marquée pour les transporteurs neuronaux de la sérotonine et de la noradrénaline et une affinité modérée pour les récepteurs de l'histamine H₁ et alpha₁. Le ziprasidone présente une affinité négligeable pour les récepteurs muscariniques M₁.

Le ziprasidone est un antagoniste des récepteurs de la sérotonine de type 2A (5HT_{2A}) et des récepteurs de la dopamine de type 2 (D₂). On suppose que l'efficacité thérapeutique est due en partie à cette association d'effets antagonistes. Le ziprasidone est aussi un antagoniste puissant des récepteurs 5HT_{2C} et 5HT_{1D}, un agoniste puissant des récepteurs 5HT_{1A} et un inhibiteur de la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine.

Informations supplémentaires sur les essais cliniques

Schizophrénie

Dans une étude de 52 semaines, le ziprasidone administré à des patients avec réponse initiale au traitement a été efficace pour le maintien de l'amélioration clinique pendant le traitement d'entretien : aucune preuve nette d'une relation entre la dose et l'effet n'a été observée entre les groupes de traitement par le ziprasidone. Dans cette étude incluant des patients présentant des symptômes positifs et des patients présentant des symptômes négatifs, le ziprasidone a été efficace aussi bien sur les symptômes positifs que sur les symptômes négatifs.

La fréquence du signalement d'une prise de poids en tant qu'événement indésirable dans des études courtes (4 à 6 semaines) chez des patients souffrant de schizophrénie a été limitée, et identique chez les patients traités par le ziprasidone et chez les patients sous placebo (0,4 % dans les deux cas). Dans une étude d'un an contrôlée par placebo, une perte de poids de 1 à 3 kg (médiane) a été observée chez les patients traités par le ziprasidone et une perte de poids de 3 kg (médiane) chez les patients sous placebo.

Dans une étude comparative en double aveugle incluant des patients souffrant de schizophrénie, les paramètres métaboliques poids, insuline à jeun, cholestérol total et triglycérides, ainsi que l'index de résistance à l'insuline, ont été évalués. Chez les patients traités par le ziprasidone, aucune modification significative comparativement à la valeur initiale n'a été observée pour ces paramètres métaboliques.

Résultats d'une grande étude de sécurité d'emploi réalisée après la mise sur le marché

Afin de déterminer si les effets du ziprasidone sur l'intervalle QT_c sont liés à une augmentation du risque de mortalité non causée par suicide, une étude randomisée incluant 18 239 patients souffrant de schizophrénie a été réalisée après l'autorisation du médicament, sur une durée d'observation de 1 an. Cette étude, réalisée dans des conditions cliniques réalistes, n'a révélé aucune différence en termes de mortalité totale non liée au suicide entre un traitement par le ziprasidone et un traitement par l'olanzapine (critère d'évaluation principal). L'étude n'a pas montré non plus de différence pour les critères d'évaluation secondaires mortalité totale, mortalité liée au suicide et mortalité par mort subite. Dans le groupe ziprasidone, une incidence numérique plus élevée non significative a été cependant observée pour la mortalité cardiovasculaire. En outre, le nombre d'hospitalisations toutes causes confondues a été statistiquement significativement plus élevé dans le groupe ziprasidone, principalement en raison de la différence en termes d'hospitalisations pour causes psychiatriques.

Manie bipolaire

L'efficacité du ziprasidone pour le traitement d'adultes souffrant de manie a été démontrée dans deux études en double aveugle contrôlées par placebo de 3 semaines. Le ziprasidone a été comparé à un placebo et, dans une étude en double aveugle de 12 semaines, à l'halopéridol et à un placebo. Environ 850 patients remplissant les critères DSM-IV de troubles bipolaires de type I avec un épisode maniaque ou mixte aigu, avec ou sans symptômes psychotiques, ont été inclus à ces études. Des symptômes psychotiques étaient

présents au début de l'étude chez 49,7 %, 34,7 % et 34,9 % des patients. L'efficacité a été évaluée avec l'échelle *Mania Rating Scale* (MRS, échelle de notation de la manie). L'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression - Severity*, impression clinique globale - sévérité) a été utilisée comme variable coprimaire d'efficacité ou comme variable d'efficacité secondaire la plus importante. Le traitement par le ziprasidone (40 à 80 mg deux fois par jour, dose quotidienne moyenne de 120 mg) avait entraîné lors de la dernière visite d'étude (3 semaines) une amélioration statistiquement significativement supérieure du score MRS et du score CGI-S comparativement au placebo. Dans l'étude de 12 semaines, le traitement par l'halopéridol (dose quotidienne moyenne de 16 mg) a entraîné une diminution significativement supérieure du score MRS comparativement au ziprasidone (dose quotidienne moyenne de 121 mg). Le ziprasidone a présenté une efficacité comparable à celle de l'halopéridol en termes de pourcentage des patients présentant toujours une réponse au traitement entre la semaine 3 et la semaine 12.

L'efficacité du ziprasidone dans le cadre du traitement de patients pédiatriques (10 à 17 ans) souffrant de troubles bipolaires de type I a été étudiée dans une étude contrôlée par placebo de 4 semaines (n = 237) incluant des patients hospitalisés et traités en ambulatoire remplissant les critères DSM-IV de trouble bipolaire de type I avec épisode maniaque ou mixte avec ou sans symptômes psychotiques et présentant un score Y-MRS initial ≥ 17 . Dans cette étude en double aveugle contrôlée par placebo, le ziprasidone administré par voie orale en doses flexibles (80 à 160 mg/jour en deux doses divisées de 40 à 80 mg chez les patients pesant 45 kg et plus ; 40 à 80 mg/jour en deux doses divisées de 20 à 40 mg chez les patients pesant moins de 45 kg) a été comparé à un placebo. Le 1^e jour, le ziprasidone a été donné sous forme d'une dose unique de 20 mg, puis la dose a été portée en 1 à 2 semaines à une dose unique quotidienne de 120 à 160 mg/jour chez les patients pesant 45 kg et plus ou de 60 à 80 mg/jour chez les patients pesant moins de 45 kg. Une posologie asymétrique était possible, avec l'administration, le matin, d'une dose inférieure de 20 à 40 mg à la dose du soir. En termes de score Y-MRS total, le ziprasidone a été supérieur au placebo en terme d'évolution entre la valeur initiale et la semaine 4. Les doses quotidiennes moyennes, dans cette étude clinique, étaient de 119 mg pour les patients pesant 45 kg et plus et de 69 mg pour les patients pesant moins de 45 kg.

La sécurité d'emploi du ziprasidone à différentes doses a été étudiée chez 267 patients pédiatriques (de 10 à 17 ans) ayant participé à des études cliniques de la manie bipolaire. Au total, 82 patients pédiatriques souffrant de troubles bipolaires de type I ont reçu le ziprasidone par voie orale pendant au moins 180 jours.

Dans une étude de 4 semaines incluant des patients pédiatriques (de 10 à 17 ans) souffrant de manie bipolaire, aucune différence n'a été observée entre les patients traités par le ziprasidone ou par placebo en termes de modification des valeurs moyennes comparativement à la valeur initiale pour le poids corporel, la glycémie à jeun, le cholestérol total, le cholestérol LDL ou les triglycérides.

Aucune étude clinique prolongée en double aveugle n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérabilité du ziprasidone chez les enfants et les adolescents.

Aucune étude clinique prolongée n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité du ziprasidone pour la prophylaxie des symptômes maniaques/dépressifs récurrents.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Résorption

Après administration répétée par voie orale du ziprasidone avec de la nourriture, les concentrations sériques maximales ont été observées habituellement 6 à 8 semaines après la prise. La biodisponibilité absolue d'une dose de 20 mg en cas de prise avec de la nourriture atteint

60 % Les études de pharmacocinétique ont montré que la biodisponibilité du ziprasidone administré avec de la nourriture peut atteindre 100 %. Il est donc recommandé de prendre le

ziprasidone avec de la nourriture.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 1,1 l/kg. Dans le sérum, le ziprasidone est lié à plus de 99 % aux protéines.

Biotransformation et élimination

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

Le ziprasidone administré avec de la nourriture présente une cinétique linéaire sur l'ensemble du domaine des doses thérapeutiques de 40 à 80 mg deux fois par jour.

Le ziprasidone administré par voie orale subit un métabolisme important et une petite quantité seulement de la molécule est excrétée sous forme intacte dans l'urine (1 %) ou les fèces (4 %). Les trois principales voies métaboliques entraînent la formation de quatre métabolites primaires circulants : sulfoxyde de benzisothiazolpipérazine (BITP), sulfone de BITP, sulfoxyde de ziprasidone et S-méthyl-dihydroziprasidone. Le pourcentage de ziprasidone intact sur la substance totale dans le sérum est de 44 % environ.

Le ziprasidone est métabolisé principalement par deux voies : par réduction et méthylation pour donner le S-méthyl-dihydroziprasidone, ce qui représente environ les 2 tiers du métabolisme, ou par métabolisme oxydatif pour le tiers restant. Des études *in vitro* sur des fractions sub-cellulaires hépatiques d'origine humaine montrent que le S-méthyl-dihydroziprasidone est généré en deux étapes. Ces études montrent que la première étape correspond à la réduction chimique par le glutathion et à la réduction enzymatique par l'aldéhyde oxydase. La deuxième étape est la méthylation par la thiométhyle transférase. Des études *in vitro* montrent que le CYP3A4 est la principale enzyme du cytochrome P450 qui catalyse le métabolisme oxydatif du ziprasidone, avec une contribution potentielle plus limitée du CYP1A2.

Lors d'études *in vivo*, le ziprasidone, le S-méthyl-dihydroziprasidone et le sulfoxyde de ziprasidone ont eu des effets laissant supposer un effet d'allongement de l'intervalle QT_c.

Le S-méthyl-dihydroziprasidone est éliminé essentiellement dans les fèces par sécrétion biliaire et de manière plus limitée par métabolisation catalysée par le CYP3A4. Le sulfoxyde de ziprasidone est éliminé par sécrétion rénale et métabolisme secondaire par le CYP3A4.

Groupes de patients particuliers

Des études de pharmacocinétique menée sur des patients n'ont montré aucune différence significative entre les fumeurs et les non-fumeurs.

Aucune différence cliniquement pertinente selon l'âge ou le sexe n'a été observée pour la pharmacocinétique. Après prise en compte des différences de poids corporel, la pharmacocinétique du ziprasidone chez les patients pédiatriques de 10 à 17 ans a été comparable à celle observée chez les patients adultes.

Conformément à la faible contribution de la clairance rénale à la clairance totale, aucune augmentation progressive de l'exposition au ziprasidone n'a été observée chez les patients atteints de différents niveaux d'insuffisance rénale. L'exposition, chez les patients souffrant d'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 (patients dialysés) a été de 146 %, 87 % et 75 % de celle des patients sains (clairance de la créatinine > 70 ml/min) en cas d'administration d'une dose orale de 20 mg deux fois par jour pendant 7 jours. On ne sait pas si la concentration sérique des métabolites est plus élevée chez ces patients.

En cas d'insuffisance légère à modérée de la fonction hépatique (classe 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 plus longue d'environ 2 heures que chez les patients normaux. Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet d'une maladie hépatique sur les concentrations sériques de métabolites.

5.3 Données de sécurité précliniques

D'après les études habituelles de pharmacologie de tolérance, de génotoxicité et du potentiel cancérigène, les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans des études de la reproduction menées chez des rats et des lapins, le ziprasidone n'a présenté aucun site de tératogénéité. Des effets indésirables sur la fertilité et un poids de naissance réduit ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques chez les mères, p. ex., une prise de poids limitée. À des concentrations plasmatiques chez les mères comparables par extrapolation aux concentrations maximales atteintes chez l'homme à des doses thérapeutiques, une mortalité périnatale accrue et un retard de développement fonctionnel ont été constatés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules

Lactose monohydraté, amidon prégélifié (maïs), stéarate de magnésium (Ph. Eur.)

Enveloppe des gélules

Gélatine, dioxyde de titane (E 171), laurylsulfate de sodium, carmin d'indigo (E 132) (seulement pour les gélules de 20 mg, 40 mg, 80 mg)

Encre d'impression

Gomme laque, éthanol 99 %, propan-2-ol, butan-1-ol, propylène glycol, eau purifiée, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, oxyde de fer-(II, III) (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters en aluminium-PVC/PVA-feuille d'aluminium dans une boîte.

Taille des emballages : 14, 20, 30 (N1), 50, 56, 60 ou 100 (N3) gélules et emballages cliniques de 56 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas de mesures de précautions particulières.

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

PFIZER PHARMA PFE GmbH Linkstr. 10

10785 Berlin

Tél. : 0800 8535555

Télécopie : 0800 8545555

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ZELDOX® 20 mg, gélules : 53088.00.00

ZELDOX® 40 mg, gélules : 53088.01.00

ZELDOX® 60 mg, gélules : 53088.02.00

ZELDOX® 80 mg, gélules : 53088.03.00

9. DATE D'OBTENTION/DE PROLONGATION DES AUTORISATIONS

Date de première autorisation : 4 avril 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : mercredi 23 mars 2011

10. MISE À JOUR DE L'INFORMATION

Novembre 2016

11. DÉLIVRANCE

Délivré sur ordonnance

Ce médicament contient une substance dont l'effet n'est pas encore globalement connu de la science médicale.

spcde-6v26zx-hk-0