

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**ZELDOX**^{MD}

capsules de ziprasidone

capsules, 20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg, Orale

Antipsychotique

BGP Pharma ULC
85, chemin Advance
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date d'autorisation initiale :
18 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 278221

M.D. de Viatris Specialty LLC
BGP Pharma ULC, une société Viatris, licencié
© BGP Pharma ULC, 2023

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose omise	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Femmes qui allaitent	22
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées	23
8 EFFETS INDÉSIRABLES	24
8.1 Aperçu des effets indésirables	24
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	24
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	30
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....	35
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	38

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	39
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	39
9.4	Interactions médicament-médicament.....	40
9.5	Interactions médicament-aliment.....	42
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	42
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	42
9.8	Effets du médicament sur le style de vie	Error! Bookmark not defined.
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	43
10.1	Mode d'action	43
10.2	Pharmacodynamie.....	43
10.3	Pharmacocinétique.....	43
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	46
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	46
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	47
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	47
14	ÉTUDES CLINIQUES	47
15	MICROBIOLOGIE.....	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	50
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- **Schizophrénie**

ZELDOX (ziprasidone) est indiqué pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Le professionnel de la santé prescripteur doit cependant tenir compte de la capacité avérée de la ziprasidone de prolonger l'intervalle QT/QTc davantage que d'autres antipsychotiques (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

On a établi l'efficacité de la ziprasidone au cours d'essais cliniques comparatifs de courte durée (4 et 6 semaines) chez des personnes hospitalisées atteintes de schizophrénie (*voir* [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

ZELDOX s'est révélé efficace pour maintenir l'amélioration de l'état du patient durant un traitement prolongé (1 an). Quand un professionnel de la santé décide de maintenir un traitement par ZELDOX durant de longues périodes, il devrait en réévaluer régulièrement l'utilité chez chaque patient.

- **Trouble bipolaire**

ZELDOX est indiqué pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire. Le professionnel de la santé prescripteur doit cependant tenir compte de la capacité avérée de la ziprasidone de prolonger l'intervalle QT/QTc davantage que d'autres antipsychotiques (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

On a établi l'efficacité de la ziprasidone dans le traitement d'épisodes maniaques au cours de 2 essais cliniques à double insu, d'une durée de 3 semaines, comparant la ziprasidone à un placebo, et de 1 essai à double insu d'une durée de 12 semaines comparant la ziprasidone à l'halopéridol et à un placebo (phase immédiate de 3 semaines, contre placebo et agent actif, et phase de 9 semaines, contre agent actif) chez des patients atteints d'un trouble bipolaire de type I selon les critères du DSM-IV (*voir* [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

L'efficacité de ZELDOX pour le traitement de plus longue durée et à des fins prophylactiques de la manie n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique au moyen d'essais cliniques comparatifs. Par conséquent, quand un professionnel de la santé décide de prescrire la ziprasidone pour de longues périodes, il doit en réévaluer périodiquement les risques et les avantages pour chaque patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de ZELDOX n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

ZELDOX n'est pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

La fréquence accrue d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque caractéristiques chez les personnes âgées, de même que la présence de maladies concomitantes ou la prise simultanée d'autres médicaments peuvent avoir une incidence sur la pharmacocinétique de ZELDOX dans cette population. Il faut user de prudence lorsqu'on administre ZELDOX à des personnes âgées (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- **Allongement de QT** : Compte tenu de l'allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose qu'entraîne la ziprasidone et de l'association connue entre une arythmie mortelle et l'allongement de QT par d'autres médicaments, ZELDOX est contre-indiqué dans les cas suivants :
 - antécédents avérés d'allongement de l'intervalle QT (y compris les cas de syndrome congénital du QT long);
 - infarctus aigu du myocarde récent;
 - insuffisance cardiaque non compensée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

On n'a pas étudié les effets pharmacocinétiques ni pharmacodynamiques de l'association de ziprasidone à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT. On ne peut donc pas exclure la possibilité d'un effet additif de la ziprasidone sur l'allongement de QT produit par ces médicaments. Par conséquent, il ne faut pas administrer la ziprasidone avec les médicaments suivants : dofétilide, sotalol, quinidine, autres antiarythmiques des classes Ia et III, mésozidazine, thioridazine, chlorpromazine, dropéridol, pimozide, sparfloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine, halofantrine, méfloquine, pentamidine, trioxyde d'arsenic, acétate de lévométhadyl, mésylate de dolasétron, probucol et tacrolimus. La ziprasidone est également contre-indiquée avec tout médicament dont la monographie comporte une contre-indication ou une mise en garde faisant état d'un allongement de QT parmi les effets pharmacodynamiques du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

- **Hypersensibilité** : ZELDOX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Hausse du taux de mortalité chez des patients âgés atteints de démence

Les personnes âgées atteintes de démence qui reçoivent un antipsychotique atypique courent un risque élevé de mortalité comparativement aux témoins recevant un placebo. Une analyse des résultats de 13 essais comparatifs avec placebo ayant servi à évaluer divers antipsychotiques (durée modale de 10 semaines) chez de tels patients a mis en évidence un taux de mortalité 1,6 fois plus élevé chez les patients traités. Même si les causes variaient, la plupart des décès étaient d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque ou mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie) (voir [7.1.4 Personnes âgées, Usage chez les personnes âgées atteintes de démence](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il n'est généralement pas nécessaire de faire des ajustements posologiques en fonction de l'âge, du sexe, de la race ou de la présence d'une atteinte rénale.
- En présence d'aliments, l'absorption de la ziprasidone augmente de près du double.
- Il faut éviter l'administration concomitante de médicaments qui entraînent systématiquement un allongement de l'intervalle QT/QTc. Veuillez consulter la rubrique [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Recommandations au sujet des facteurs de risque d'allongement de QT](#).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Enfants** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#))
- **Adultes** :

- **Schizophrénie**

Traitement initial :

Il est recommandé d'amorcer un traitement par ZELDOX à la dose de 40 mg, 2 f.p.j., prise avec un repas. Toutefois, une dose initiale de 20 mg 2 f.p.j. peut être préférable chez certains patients; la posologie quotidienne pourra être ajustée par la suite jusqu'à 80 mg, 2 f.p.j. en fonction de leur état clinique. Le cas échéant, il vaut mieux espacer les ajustements posologiques d'au moins 2 jours, étant donné qu'il faut 1 à 3 jours au médicament pour atteindre l'état d'équilibre.

On a évalué l'efficacité du médicament contre la schizophrénie pour des doses allant de 20 à 100 mg 2 f.p.j. au cours d'essais cliniques de courte durée, comparatifs avec placebo. La réponse tendait à être fonction de la dose entre 20 et 80 mg 2 f.p.j., mais les résultats n'étaient pas uniformes. Il est généralement déconseillé d'augmenter la

dose au-delà de 80 mg 2 f.p.j. Au cours des essais cliniques, on n'a pas évalué systématiquement l'innocuité des doses supérieures à 100 mg 2 f.p.j.

Traitement d'entretien :

Chez les patients atteints de schizophrénie qui répondent au traitement par ZELDOX, il est recommandé de continuer avec la plus faible dose qui permette le maintien de la rémission. On a établi l'efficacité de ZELDOX à raison de 20, 40 ou 80 mg 2 f.p.j. pour un traitement d'entretien d'une durée de 12 mois.

Il est recommandé de réévaluer périodiquement l'état des patients pour déterminer la nécessité de poursuivre le traitement d'entretien. Même si on ne dispose pas de preuves suffisantes pour établir la durée du traitement par ZELDOX, l'efficacité d'un traitement d'entretien est bien établie dans le cas de nombreux autres antipsychotiques.

- **Trouble bipolaire**

Traitement initial :

Il est recommandé d'amorcer un traitement par la ziprasidone par voie orale à la dose de 40 mg, 2 f.p.j., prise avec un repas. La dose doit ensuite être portée à 60 ou 80 mg, 2 f.p.j. dès le 2^e jour de traitement, puis réglée en fonction de la tolérance et de l'efficacité tout en étant maintenue entre 40 et 80 mg, 2 f.p.j. Au cours des essais cliniques à doses variables, la dose quotidienne moyenne s'est établie à environ 120 mg.

Traitement d'entretien :

Les essais cliniques comparatifs ne fournissent pas de données qui permettent de guider un clinicien dans la prise en charge de longue durée d'un patient atteint de manie dont l'état s'est amélioré durant le traitement par la ziprasidone. Bien que l'on admette en général la pertinence de maintenir le traitement médicamenteux après la réponse au traitement de courte durée – tant pour maintenir la réponse initiale que pour prévenir un nouvel épisode maniaque – aucune évaluation systématique ne fournit de données appuyant l'emploi de la ziprasidone pour un traitement de plus longue durée (soit de plus de 3 semaines).

- **Personnes âgées** : Compte tenu de la plus grande sensibilité de cette population, il faut envisager de prescrire une dose initiale plus faible, de régler la posologie plus lentement et de surveiller les patients âgés attentivement durant la période d'administration initiale lorsque les facteurs cliniques le justifient (*voir [7.1.4 Personnes âgées](#)*).

ZELDOX n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence (*voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)*).

- **Atteinte hépatique** : Il faut envisager de réduire la posologie en présence d'une insuffisance hépatique, étant donné que < 1 % de la dose de ziprasidone est éliminée par la voie rénale; de plus, on manque d'expérience quant à l'administration de ziprasidone dans les cas de détérioration sévère de la fonction hépatique.

4.4 Administration

Il est recommandé de prendre ZELDOX 2 fois par jour avec un repas. Les capsules doivent être avalées entières, sans être ouvertes, mâchées ni écrasées.

4.5 Dose omise

En cas d'oubli d'une dose, il faut attendre l'heure de la prochaine dose; ne pas doubler la prochaine dose.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Durant les essais antérieurs à la commercialisation, un surdosage accidentel ou intentionnel de la ziprasidone a été documenté chez 10 malades. Ils ont tous survécu sans séquelles. La personne ayant pris la plus forte dose confirmée de médicament, soit 3240 mg, a éprouvé pour seuls symptômes une sédation minimale, des troubles de l'élocution et une hypertension passagère (200/95 mmHg).

Depuis la commercialisation de ZELDOX, les effets indésirables suivants ont été le plus souvent signalés dans les cas de surdose de ziprasidone : symptômes extrapyramidaux, somnolence, tremblements et anxiété. On a également rapporté les signes suivants : hypertension, hypotension, diarrhée, tachycardie et allongement des intervalles QTc et QRS.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique de la ziprasidone; elle ne s'élimine pas non plus par dialyse. Par ailleurs, il faut envisager la possibilité d'une ingestion de plusieurs médicaments.

En cas de surdosage aigu, dégager les voies aériennes et en maintenir la perméabilité; assurer également une oxygénation et une ventilation adéquates. Mettre en place un accès veineux et envisager un lavage gastrique (après intubation si le patient est inconscient); il faut aussi envisager l'administration de charbon activé et d'un laxatif. La possibilité d'un émoussement de la sensibilité, de crises convulsives ou d'une réaction dystonique de la tête et du cou après un surdosage s'associe à un risque d'aspiration si l'on provoque des vomissements.

Une surveillance cardiovasculaire immédiate est essentielle; elle doit comprendre une surveillance électrocardiographique continue pour déceler d'éventuelles arythmies. Si un traitement antiarythmique est administré, il faut savoir qu'en théorie, le disopyramide, la procainamide et la quinidine risquent de provoquer un allongement de l'intervalle QT qui pourrait s'ajouter à celui de la ziprasidone.

Toute hypotension et tout collapsus cardiovasculaire doivent être traités par les mesures appropriées telles que l'administration de liquides par voie intraveineuse. Si des agents sympathomimétiques sont administrés pour régulariser la circulation, il faut éviter l'adrénaline et la dopamine, parce que la bêta-stimulation combinée à l'antagonisme α_1 de la ziprasidone peut aggraver l'hypotension. De même, il faut s'attendre à ce que les propriétés α -adréno-lytiques du brétylium s'ajoutent à celles de la ziprasidone, entraînant des complications hypotensives.

En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, administrer un anticholinergique.

Il faut maintenir le patient sous étroite surveillance médicale jusqu'à son rétablissement.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules dosées à 20 mg, 40 mg, 60 mg ou 80 mg	Capsules de gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et amidon prégélifié.

Toutes les teneurs (20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg) sont présentées en boîtes de 6 plaquettes alvéolées contenant chacune 10 capsules (60 capsules par boîte). Les capsules à 20 mg en gélatine dure, bleu et blanc, de calibre n° 4, portent l'inscription « Pfizer » et « ZDX 20 » à l'encre noire. Les capsules à 40 mg en gélatine dure, bleues, de calibre n° 4, portent l'inscription « Pfizer » et « ZDX 40 » à l'encre noire. Les capsules à 60 mg en gélatine dure, blanches, de calibre n° 3, portent l'inscription « Pfizer » et « ZDX 60 » à l'encre noire. Les capsules à 80 mg en gélatine dure, bleu et blanc, de calibre n° 2, portent l'inscription « Pfizer » et « ZDX 80 » à l'encre noire.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Les antipsychotiques pourraient perturber la capacité de l'organisme de réduire la température centrale. Il est donc conseillé de prendre les précautions qui s'imposent quand on prescrit de la ziprasidone à des patients pouvant être exposés à des conditions qui favorisent une élévation de la température centrale (exercices vigoureux, exposition à une chaleur extrême, prise concomitante de médicaments à activité anticholinergique) ou encore, qui sont sujets à la déshydratation.

La ziprasidone n'a pas été évaluée ni administrée de façon appréciable chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou une cardiopathie instable, ces patients ayant été exclus des essais cliniques antérieurs à la commercialisation. La prudence s'impose chez les patients atteints d'une cardiopathie, en raison des risques d'allongement de l'intervalle QT/QTc et d'hypotension orthostatique associés à la ziprasidone ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#) ainsi que [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT et Hypotension orthostatique](#)).

Les capsules ZELDOX contiennent du lactose. Il importe d'en tenir compte lorsque ce médicament est prescrit à des patients qui présentent un trouble héréditaire rare tel qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

Cancérogenèse et mutagenèse

Les données tirées d'études animales se trouvent sous la rubrique [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

- **Allongement de QT** (voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#))

ZELDOX s'associe à un allongement modéré de l'intervalle QT/QTc, comme il est expliqué dans les paragraphes suivants.

Recommandations au sujet des facteurs de risque d'allongement de QT

On soupçonne un bon nombre des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc d'augmenter le risque d'une forme rare, mais potentiellement mortelle, de tachyarythmie ventriculaire polymorphe : la torsade de pointes. Généralement, le risque de torsades de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de QT/QTc qu'entraîne le médicament.

Une torsade de pointes peut être asymptomatique ou encore, le sujet peut avoir des étourdissements ou des palpitations, faire une syncope ou des convulsions. Des torsades de pointes soutenues peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire pour aboutir à la mort subite par arrêt cardiaque.

Selon les lignes directrices de Santé Canada au sujet de l'allongement de QT/QTc, parmi la population générale, certains facteurs peuvent faire augmenter le risque de torsades de pointes avec la prise des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc, soit 1) une bradycardie; 2) un déséquilibre électrolytique (p. ex., une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou une hypocalcémie); 3) l'usage concomitant d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc; 4) la présence d'un allongement congénital de l'intervalle QT; 5) des antécédents familiaux de mort subite avant l'âge de 50 ans; 6) des antécédents personnels de maladie ou d'arythmie cardiaques; 7) un accident neurologique, p. ex., un accident vasculaire cérébral; 8) appartenir au sexe féminin ou avoir 65 ans ou plus; 9) faire une carence alimentaire, p. ex., troubles alimentaires ou 10) un diabète. Par conséquent :

- La ziprasidone ne doit pas être associée à d'autres médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QT/QTc (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). En outre, les praticiens doivent se tenir au fait des autres médicaments qui entraînent constamment un allongement de l'intervalle QT/QTc. Il ne faut pas prescrire ces médicaments en concomitance avec de la ziprasidone.
- Il ne faut pas prescrire la ziprasidone aux patients atteints du syndrome congénital du QT long ou ayant des antécédents d'arythmie cardiaque, ni dans les

cas d'infarctus du myocarde récent ou d'insuffisance cardiaque non compensée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- Avant de traiter des patients atteints d'une maladie cardiaque stable, on devrait envisager un nouvel examen par électrocardiographie.
- La présence soutenue d'intervalles QT/QTc prolongés risque également d'intensifier l'allongement et d'entraîner une arythmie; il n'est pas certain d'ailleurs que des ECG obtenus à intervalles réguliers permettent de déceler cette situation. En présence de signes ou de symptômes de troubles cardiaques, tels que palpitations, vertige, syncope ou convulsions, on devrait plutôt envisager la possibilité d'arythmies cardiaques malignes et procéder à une évaluation de la fonction cardiaque, comportant un examen par électrocardiographie. Quand l'intervalle QTc d'un patient est > 500 ms, on conseille d'arrêter le traitement.
- Quand on envisage un traitement par la ziprasidone chez un patient exposé à un risque de déséquilibre électrolytique important (p. ex., traitement aux diurétiques, diarrhée ou vomissements prolongés, intoxication hydrique, troubles alimentaires et alcoolisme), il est conseillé de mesurer d'abord la kaliémie et la magnésémie en vue de les corriger au besoin. La présence d'une hypokaliémie (et/ou d'une hypomagnésémie) peut faire augmenter le risque d'allongement de QT et d'arythmie. Il est essentiel de mesurer périodiquement les taux d'électrolytes sanguins chez les patients traités par la ziprasidone qui entreprennent un traitement aux diurétiques.
- Il faut informer adéquatement les patients traités par un médicament qui allonge l'intervalle QT/QTc au sujet des facteurs de risque, des symptômes évocateurs d'une arythmie et des mesures de prise en charge du risque (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Essais conçus spécialement pour évaluer l'allongement de QT

Essai comparatif (128-054) de 6 antipsychotiques :

On a mené un essai chez des malades volontaires pour comparer directement la ziprasidone à plusieurs autres médicaments efficaces contre la schizophrénie quant à leur effet sur l'intervalle QT/QTc (n = 28-35 sujets par médicament). Durant la 1^{re} phase de cet essai, on a enregistré un ECG au moment de l'atteinte de la concentration plasmatique maximale de chaque médicament administré seul. Durant la 2^e phase, on a enregistré un ECG au moment de l'atteinte de la concentration plasmatique maximale de chaque médicament administré en concomitance avec un inhibiteur de sa biotransformation sous la médiation du système CYP450.

Durant la 1^{re} phase, on a calculé la variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport à sa durée initiale sous l'effet de chaque médicament, après correction des valeurs de QT, afin de tenir compte de l'effet de la fréquence cardiaque sur la durée de l'intervalle QT. Avec la ziprasidone à raison de 160 mg/jour, l'allongement moyen par rapport à la durée initiale corrigée a atteint 15,9 ms, soit environ 9 à 14 ms de plus qu'avec 4 des agents de

comparaison (15 mg/jour d'halopéridol [7,1 ms], 750 mg/jour de quétiapine [5,7 ms], 16 mg/jour de rispéridone [3,6 ms] et 20 mg/jour d'olanzapine [1,7 ms]), mais environ 14 ms de moins qu'avec 300 mg/jour de thioridazine (30,1 ms).

Durant la 2^e phase, l'effet de la ziprasidone sur QTc (16,6 ms) n'a pas augmenté en présence d'un inhibiteur enzymatique (200 mg de kétoconazole 2 fois par jour [f.p.j.]). On a mesuré les hausses moyennes suivantes avec les autres agents de comparaison : halopéridol, 13,3 ms; quétiapine, 8,0 ms; olanzapine, 3,0 ms et rispéridone, 2,6 ms, comparativement à la thioridazine : 29,6 ms.

Effets sur QT du double de la dose maximale recommandée de ziprasidone :

On a mené une étude pour évaluer l'effet de 3 doses orales de ziprasidone (y compris le double de la dose recommandée; n = 29) et d'halopéridol (la dose maximale administrée étant aussi élevée; n = 30) sur l'intervalle QTc chez des sujets atteints de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs en état stable. L'essai comportait 4 phases consécutives : réduction progressive de la dose de médicament (phase 1), repos thérapeutique (phase 2), traitement à l'étude (phase 3), suivi d'un repos thérapeutique et de l'amorce du traitement ambulatoire (phase 4). Le dernier jour de la phase 2 (jour 0), on a obtenu une série d'ECG enregistrés dans des conditions prédéterminées, à des moments appariés en fonction de ceux où on devait obtenir les ECG durant la phase 3 (période de traitement), soit au moment approximatif de l'atteinte de la concentration maximale. Chaque fois que l'état d'équilibre était atteint pour la dose en question, on enregistrait 3 ECG et on prélevait un échantillon de sang au moment prévu de l'atteinte de la concentration maximale (T_{max}), pour une analyse pharmacocinétique. Un des 3 ECG était enregistré au T_{max} ; les 2 autres, 1 heure avant et 1 heure après.

Avec la dose de 40 mg/jour de ziprasidone, on a observé un allongement moyen de QTc par rapport à sa durée initiale de 4,5 ms et avec la dose de 160 mg, de 19,5 ms (hausse comparable à celle de l'essai décrit ci-dessus). L'augmentation de la dose à 320 mg/jour (le double de la dose maximale recommandée) a entraîné un allongement de QTc de 22,5 ms, soit seulement 3 ms de plus qu'à la dose de 160 mg/jour, ce qui indiquerait l'existence d'un plateau. Par comparaison, on n'a pas décelé d'allongement moyen de QTc avec la dose minimale d'halopéridol (2,5 mg/jour); avec les 2 doses les plus élevées (15 et 30 mg/jour), l'allongement moyen des QTc a varié entre 6,6 et 7,2 ms. Aucun sujet de l'un ou l'autre groupe de traitement n'a présenté d'intervalle QTc \geq 450 ms ni d'allongement \geq 75 ms par rapport à la durée initiale.

Résultats d'essais sur la ziprasidone ne portant pas spécialement sur QT

Au cours d'essais comparatifs avec placebo, la ziprasidone, administrée à la dose quotidienne maximale recommandée, soit 160 mg, a allongé l'intervalle QTc d'environ 10 ms comparativement au placebo, ce qui a donné lieu aux essais subséquents axés sur l'intervalle QT. Les résultats des essais cliniques sur la ziprasidone n'ont pas révélé de hausse du risque de mortalité avec la ziprasidone comparativement aux autres antipsychotiques ou à un placebo.

Au cours des essais cliniques sur la ziprasidone, on a obtenu des ECG révélant des intervalles QTc supérieurs à 500 ms, soit le seuil au-delà duquel la durée de QTc pourrait avoir des répercussions cliniques, chez 2 des 3266 (0,06 %) sujets recevant ZELDOX et chez 1 des 538 sujets (0,19 %) recevant un placebo. Un sujet dont l'intervalle QTc a duré 489 ms au moment de la sélection et 503 ms durant le traitement par la ziprasidone avait des antécédents d'allongement de QTc. Chez l'autre sujet, qui prenait de la ziprasidone depuis plus de 6,5 ans sans interruption, on a mesuré un intervalle QTc de 503 ms après 189 semaines et de 435 ms, 19 semaines plus tard, à la même dose orale de ziprasidone. Par ailleurs, ces cas comportent des facteurs confusionnels ayant contribué à la situation.

Données obtenues après la commercialisation (voir aussi [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#))

De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés après la commercialisation du produit (en présence de multiples facteurs de confusion) (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Au cours des essais cliniques, aucun cas de torsades de pointes n'a été associé à l'usage de la ziprasidone administrée aux doses recommandées, mais l'expérience acquise n'est pas suffisante pour éliminer la possibilité d'une hausse du risque.

Devant les résultats d'essais cliniques montrant que ZELDOX cause un allongement modéré de QT, on a analysé les déclarations spontanées reçues durant 5 ans après sa commercialisation à partir de la banque AERS (*Adverse Event Reporting System*) de la FDA, à l'aide d'une série de mots clés tirés du vocabulaire du système cardiaque.

On a décelé une légère hausse du taux de déclarations spontanées au sujet de la ziprasidone comparativement à 2 autres antipsychotiques atypiques tant dans les cas de mortalité que dans la totalité des cas (mortels ou non).

Un ensemble de rapports ne devrait pas servir à déterminer l'incidence d'une réaction ni à estimer un risque associé à un produit donné, car on ne connaît pas le nombre total de réactions ni le nombre de patients ayant pris le produit. Compte tenu de la multiplicité des facteurs qui influent sur la production d'un rapport, il est impossible de faire des comparaisons quantitatives de l'innocuité d'un médicament à partir de ces données. On ne peut donc pas se servir du taux de déclarations pour confirmer ou infirmer une hypothèse à cause des limites intrinsèques bien connues qui caractérisent les déclarations spontanées d'effets indésirables.

- **Hypotension orthostatique**

La ziprasidone peut provoquer une hypotension orthostatique accompagnée d'étourdissements, de tachycardie et, chez certains patients, d'une syncope, particulièrement au cours de la période initiale de réglage de la dose, probablement en raison de ses propriétés α_1 -adréno-lytiques. Une syncope a été rapportée chez 0,6 % (22/3834) des patients traités par la ziprasidone.

On doit prescrire la ziprasidone avec grande prudence aux patients que l'on sait atteints d'une maladie cardiovasculaire (antécédents d'infarctus du myocarde, cardiopathie

ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), d'une maladie vasculaire cérébrale ou qui sont prédisposés à l'hypotension (à cause d'une déshydratation, d'une hypovolémie ou d'un traitement antihypertensif). Les sujets ayant des antécédents de troubles cardiaques d'importance ont été exclus des essais cliniques.

Dépendance et tolérance

ZELDOX n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez l'animal ni chez l'humain, en vue de déterminer le risque d'usage abusif, de tolérance ou de physico-dépendance qui pourrait s'y associer. Même si les essais cliniques n'ont pas révélé de pulsion à prendre le médicament, ce genre d'observations n'a pas été fait de façon systématique; de plus, l'expérience étant limitée, il est impossible de prédire dans quelle mesure ZELDOX fera l'objet d'un mauvais usage, d'un détournement d'usage ou d'un usage abusif, une fois commercialisé. Par conséquent, les patients doivent être soumis à une évaluation minutieuse pour déceler tout antécédent d'abus de médicaments et, le cas échéant, il faut les surveiller étroitement, afin de déceler tout signe de mauvais usage ou d'usage abusif de ZELDOX (p. ex., apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, comportement trahissant une psychodépendance).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme la ziprasidone peut altérer le jugement, la pensée et la motricité, il faut recommander aux patients d'éviter les activités exigeant de la vigilance (conduire un véhicule, faire fonctionner une machine dangereuse, etc.) jusqu'à ce qu'ils aient constaté que la ziprasidone n'altère pas leurs facultés.

Système endocrinien et métabolisme

- **Hyperglycémie :**

Comme dans le cas de certains autres antipsychotiques, la prise de ZELDOX a été associée très rarement à des cas d'hyperglycémie, d'exacerbation d'un diabète pré-établi et de coma diabétique. Toutefois, aucun lien de causalité n'a été établi avec ZELDOX ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Une acidocétose diabétique est apparue chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents documentés d'hyperglycémie. Il faut évaluer la glycémie et le poids des patients au début du traitement et de façon régulière par la suite.

L'évaluation du rapport entre la prise d'un antipsychotique atypique et les anomalies de la glycémie est compliquée par la possibilité d'une hausse du risque sous-jacent de diabète sucré qui s'associe à la schizophrénie ainsi que par la hausse de la fréquence du diabète sucré parmi la population générale. Compte tenu de ces facteurs confusionnels et de l'absence de données en provenance de sujets non traités auparavant, le lien entre les antipsychotiques atypiques et les complications d'origine hyperglycémique n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, selon des études épidémiologiques, les patients traités par un antipsychotique atypique semblent plus exposés aux complications d'origine hyperglycémique survenant durant le traitement. On ne sait pas si ZELDOX s'associe à un tel risque, puisqu'il n'a pas été inclus dans ces études, étant donné qu'il n'était pas commercialisé quand elles ont eu lieu. Il n'y a pas d'estimation précise du risque de

complications liées à l'hyperglycémie chez les patients traités par un antipsychotique atypique.

Il faut surveiller tout patient traité par un antipsychotique atypique, afin de déceler les signes et les symptômes d'hyperglycémie, telles la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse. Les patients qui manifestent des signes d'hyperglycémie durant un traitement par un antipsychotique atypique doivent être soumis à une mesure de la glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie s'est résorbée avec l'arrêt du traitement par l'antipsychotique atypique; toutefois, chez d'autres patients, il a fallu poursuivre le traitement antidiabétique malgré l'interruption du médicament mis en cause. Par conséquent, en présence de facteurs de risque de diabète sucré (p. ex., obésité ou antécédents familiaux de diabète), on devrait faire mesurer la glycémie à jeun au moment d'amorcer un traitement par un antipsychotique atypique ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite. Les patients ayant reçu un diagnostic de diabète sucré qui amorcent un traitement par un antipsychotique atypique doivent être évalués régulièrement, afin de vérifier le maintien de leur équilibre glycémique.

- **Hyperprolactinémie :**

Comme les autres médicaments qui bloquent les récepteurs D₂ de la dopamine et/ou les récepteurs 5-HT₂ de la sérotonine, ZELDOX peut faire augmenter le taux de prolactine chez l'humain. Les hausses associées au traitement par ZELDOX sont généralement légères et peuvent s'atténuer graduellement durant le traitement.

Des hausses du taux de prolactine ont également été observées lors des études chez l'animal et se sont accompagnées d'un accroissement des cancers de la glande mammaire chez la souris; aucun effet semblable n'a été observé chez le rat (*voir* [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#)).

Selon des expériences sur des cultures tissulaires, environ le tiers des cancers du sein chez l'humain serait dépendant de la prolactine in vitro; ZELDOX ne doit être administré aux personnes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

Divers troubles telles la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance ont été signalés avec des composés qui élèvent le taux de prolactine, mais on ne connaît pas la portée clinique d'une telle élévation chez la plupart des patients. La présence d'une hyperprolactinémie de longue date associée à un hypogonadisme peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, tant chez les femmes que chez les hommes. La prudence s'impose quand on envisage un traitement par la ziprasidone chez des patients atteints d'une tumeur hypophysaire. À ce jour, ni les essais cliniques ni les études épidémiologiques n'ont révélé de rapport entre l'administration prolongée de produits de cette classe et la carcinogenèse chez l'humain. Pour l'instant, les données disponibles sont jugées trop limitées pour être concluantes.

Appareil digestif

Il faut informer les patients du risque de constipation sévère associé à la prise de ZELDOX et

leur dire de consulter leur médecin s'ils constatent l'apparition de constipation ou d'une aggravation de la constipation, car ils pourraient avoir besoin d'un laxatif ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Appareil génito-urinaire

- **Priapisme**

De rares cas de priapisme ont été rapportés avec la prise d'antipsychotiques tels que ZELDOX. Comme dans le cas des autres psychotropes, cet effet indésirable ne semble pas proportionnel à la dose ni en corrélation avec la durée du traitement. Le priapisme provient probablement d'une baisse relative du tonus sympathique. Les cas sévères de priapisme peuvent nécessiter une intervention chirurgicale.

Système sanguin et lymphatique

- **Thromboembolie veineuse**

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), dont certains cas d'embolie pulmonaire mortelle, liés à l'emploi d'antipsychotiques, y compris ZELDOX, ont été relevés dans des rapports de cas et lors d'études d'observation. Lorsqu'on prescrit ZELDOX, il faut repérer tous les facteurs de risque possibles de TEV avant et pendant le traitement et prendre des mesures préventives appropriées.

- **Neutropénie, granulopénie et agranulocytose**

Des cas de neutropénie, de granulopénie et d'agranulocytose ont été signalés durant l'administration d'antipsychotiques ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une formule sanguine complète avant d'amorcer un traitement par ZELDOX, et de façon périodique par la suite.

Parmi les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie, on compte une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients présentant déjà un faible nombre de globules blancs ou des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse, une formule sanguine complète doit être réalisée fréquemment au cours des premiers mois de traitement par ZELDOX, et le traitement doit être abandonné dès les premiers signes de réduction des globules blancs, en l'absence d'autres causes possibles.

Les patients neutropéniques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection, et le cas échéant, un traitement doit être instauré immédiatement. Les patients atteints de neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles < $1 \times 10^9/L$) doivent cesser le traitement par ZELDOX, et un suivi doit être assuré jusqu'au rétablissement.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Chez les patients en insuffisance hépatique, il faut envisager de réduire la dose ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique et 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant d'entreprendre un traitement par la ziprasidone chez des patients susceptibles de présenter des troubles électrolytiques importants, il faut mesurer la kaliémie et la magnésémie; si les concentrations sont faibles, il faut corriger le déficit en potassium et en magnésium avant d'amorcer le traitement. Il faut aussi mesurer périodiquement les taux de ces électrolytes chez les patients qui commencent à prendre un diurétique au cours d'un traitement par la ziprasidone. Par ailleurs, il faut cesser le traitement par la ziprasidone chez les patients dont les intervalles QTc demeurent > 500 ms de façon soutenue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT](#)).

Système nerveux

- **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :**

On a associé un ensemble de signes potentiellement mortels, le syndrome malin des neuroleptiques, avec l'administration des antipsychotiques, y compris ZELDOX.

Les manifestations cliniques du SMN sont les suivantes : hyperpyrexie, rigidité musculaire, altération de l'état mental et signes d'instabilité du système nerveux autonome (pouls irrégulier ou fluctuations de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et troubles du rythme cardiaque). On peut observer des signes additionnels, soit une hausse du taux de la créatine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Pour poser le diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une affection grave (p. ex., une pneumonie, une infection généralisée, etc.) et des signes et des symptômes extrapyramidaux non traités ou mal traités. Lors du diagnostic différentiel, il faut envisager également la possibilité d'un syndrome anticholinergique central, d'un coup de chaleur, d'une fièvre médicamenteuse et d'une atteinte primitive du système nerveux central.

Le traitement d'un SMN doit inclure les mesures suivantes : 1) arrêt immédiat du traitement antipsychotique, y compris ZELDOX, et de toute autre médication non essentielle; 2) traitement symptomatique intensif et surveillance médicale; 3) traitement des affections concomitantes graves pour lesquelles il existe un traitement spécifique. Il n'y a pas de consensus quant au traitement médicamenteux d'un SMN non compliqué.

Quand un patient a besoin d'un traitement antipsychotique après s'être rétabli d'un SMN, la reprise éventuelle d'un traitement médicamenteux doit être évaluée soigneusement. Il faut également surveiller le patient de très près, car des récurrences de SMN ont été rapportées.

- **Dyskinésie tardive :**

Un syndrome potentiellement irréversible se manifestant par une dyskinésie invalidante (mouvements involontaires) peut apparaître chez les patients traités par un antipsychotique. Même si la prévalence de la dyskinésie tardive semble maximale chez les personnes âgées, particulièrement celles de sexe féminin, on ne peut pas se fier aux estimations sur la prévalence pour prédire, dès l'amorce du traitement, quels sont les

patients les plus susceptibles de souffrir un jour de dyskinésie tardive. On ne sait pas non plus si les antipsychotiques diffèrent entre eux quant au risque de dyskinésie tardive.

Le risque d'apparition d'une dyskinésie tardive et la probabilité qu'elle se révèle irréversible augmenteraient avec la durée du traitement et la dose cumulative totale d'antipsychotique. Cependant, ce syndrome peut également apparaître, quoique beaucoup plus rarement, après une période relativement courte d'un traitement à faible dose.

On ne connaît pas de traitement pour les cas établis de dyskinésie tardive; cependant, le syndrome peut s'atténuer ou même disparaître, avec l'arrêt du traitement antipsychotique. Par ailleurs, un traitement antipsychotique peut supprimer (ou atténuer) les signes et les symptômes d'une dyskinésie tardive et par le fait même, en masquer le processus de développement. On ne sait pas quel est l'effet de ce phénomène sur l'évolution à long terme de la dyskinésie tardive.

Compte tenu de ces considérations, il faut prescrire ZELDOX de façon à réduire autant que possible le risque d'apparition d'une dyskinésie tardive. Il faut réserver généralement les traitements antipsychotiques aux patients 1) qui sont atteints d'une affection chronique dont la réponse aux antipsychotiques est établie; 2) quand il n'existe pas de solution de rechange aussi efficace et potentiellement moins nocive ou quand une telle solution ne convient pas. Chez les patients ayant besoin d'un traitement prolongé, il faut faire en sorte d'administrer la dose la plus faible durant la plus courte période qui permette d'obtenir une réponse favorable. Il faut également réévaluer périodiquement la pertinence de poursuivre le traitement.

Si des signes et des symptômes de dyskinésie tardive se manifestent chez un patient traité par ZELDOX, il faut envisager de mettre fin au traitement. Certains patients peuvent cependant avoir besoin de prendre ZELDOX malgré la présence d'une dyskinésie tardive.

- **Chutes :**

Les médicaments antipsychotiques (dont la ziprasidone) peuvent causer de la somnolence, de l'hypotension orthostatique ainsi que de l'instabilité motrice et sensorielle, ce qui peut entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients qui sont atteints de maladies ou de troubles ou qui prennent des médicaments qui peuvent exacerber ces effets, une évaluation du risque de chute devrait être effectuée lors de la mise en route du traitement antipsychotique, et de façon périodique chez les patients qui suivent ce traitement à long terme.

- **Somnolence :**

La somnolence a été signalée fréquemment en tant qu'effet indésirable chez les patients recevant ZELDOX. Au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo d'une durée de 4 et de 6 semaines menés chez des patients atteints de schizophrénie, on a rapporté de la somnolence chez 14 % des sujets traités par la ziprasidone, contre 7 % des témoins qui prenaient un placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Crises convulsives :**

Au cours des essais cliniques, 0,4 % des patients ayant reçu de la ziprasidone ont subi des crises convulsives. La présence de facteurs confusionnels pourrait y avoir contribué dans bien des cas. À l'instar des autres antipsychotiques, la ziprasidone doit être utilisée avec prudence en présence d'antécédents de crises convulsives ou de maladies pouvant abaisser le seuil convulsif, comme la démence de type alzheimer. Les affections abaissant le seuil convulsif peuvent être plus fréquentes chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.

Intoxication à la sérotonine/syndrome sérotoninergique :

L'intoxication à la sérotonine – également appelée syndrome sérotoninergique – est une affection potentiellement mortelle qui est observée chez des patients prenant plusieurs agents sérotoninergiques et ayant été exposés de façon importante à un seul agent de potentialisation de la sérotonine. Certains cas isolés de syndrome sérotoninergique coïncidant avec l'usage thérapeutique de ziprasidone en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques comme les ISRS ont été signalés (*voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)*).

L'intoxication à la sérotonine se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation et hypomanie). D'après les critères de Hunter, un diagnostic d'intoxication à la sérotonine est probable lorsque l'on observe, pendant la prise d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire accompagné d'agitation et de diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C, accompagnées d'un clonus oculaire ou d'un clonus inductible.

Si le tableau clinique justifie l'administration concomitante de ZELDOX et d'autres agents sérotoninergiques, il est conseillé de suivre le patient de près. Si l'on soupçonne une intoxication à la sérotonine, il faut songer à cesser les agents sérotoninergiques.

Fonctions mentale et psychique

- **Suicide :**

Le risque de suicide est inhérent à la psychose. Par conséquent, les patients très vulnérables doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et d'une prise en charge appropriée pendant le traitement.

Pour diminuer le risque de surdose, il est recommandé de prescrire la plus petite quantité de capsules ZELDOX qui permette une prise en charge satisfaisante.

Fonction rénale

Il n'y a pas de réglage posologique nécessaire en présence d'une atteinte rénale (*voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)*).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez les femmes et les hommes exposés à la ziprasidone.

Appareil cutané

- **Réactions cutanées sévères :**

Certaines réactions cutanées sévères, comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), sont des effets indésirables susceptibles de mettre la vie en danger qui ont été signalés chez des patients exposés à des antipsychotiques atypiques. Les réactions cutanées sévères consistent fréquemment en une combinaison des symptômes suivants : malaise, ulcération des muqueuses, éruption cutanée ou dermatite exfoliatrice étendue, fièvre, lymphadénopathie et possible éosinophilie. Il faut cesser le traitement par ZELDOX en cas de réactions cutanées sévères ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Des cas de toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) sont survenus chez des patients qui prenaient de la ziprasidone. Le syndrome DRESS consiste en une combinaison d'au moins trois des manifestations suivantes : réaction cutanée (comme une éruption ou une dermatite exfoliatrice), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et au moins une complication systémique, telle que l'hépatite, la néphrite, la pneumopathie inflammatoire, la myocardite et la péricardite.

D'autres réactions cutanées sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson ont été signalées chez des patients traités par la ziprasidone ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Les réactions cutanées sévères peuvent s'avérer mortelles. Il faut cesser le traitement par la ziprasidone si de telles réactions surviennent.

- **Éruption :**

Au cours des essais sur la ziprasidone avant la commercialisation, 5 % environ des patients ont fait une éruption (173/3834) et/ou de l'urticaire (12/3834); on a mis fin au traitement dans un sixième des cas environ. La survenue d'une éruption était fonction de la dose de ziprasidone, quoique ce lien puisse aussi s'expliquer par la durée plus longue du traitement chez les patients recevant la plus forte dose. Plusieurs des patients ayant une éruption présentaient des signes et des symptômes d'une affection généralisée concomitante, p. ex., une hausse du nombre de leucocytes. La plupart des patients ont vu leur état s'améliorer rapidement avec un traitement d'appoint à base d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes et/ou avec l'arrêt du traitement par la ziprasidone. Selon les rapports, tous les patients affectés se sont complètement rétablis. Dès l'apparition d'une éruption dont l'examen étiologique ne révèle aucune autre cause possible, il faut mettre fin à l'administration de ziprasidone.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Il faut donc informer toute femme apte à procréer qui est traitée par la ziprasidone de la nécessité d'employer un moyen de contraception efficace durant le traitement par ZELDOX.

Il faut conseiller aux patientes d'informer le professionnel de la santé si elles deviennent enceintes ou si elles ont l'intention de le devenir. ZELDOX ne doit être administré aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent nettement sur les risques éventuels pour le fœtus.

Effets tératogènes :

Au cours des études chez l'animal, la ziprasidone a eu des effets toxiques sur le développement, y compris d'éventuels effets tératogènes, à des doses semblables aux doses thérapeutiques administrées chez l'humain. Lorsque ce médicament a été administré à des lapines gravides durant l'organogenèse, on a observé une hausse de la fréquence des malformations chez le fœtus (communication interventriculaire, autres malformations cardiovasculaires et altérations rénales) à la dose de 30 mg/kg/jour (soit le triple de la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] qui est de 200 mg/jour, en mg/m²). Rien n'indique que ces effets sur le développement découlent d'un effet toxique chez la mère. La dose à effet nul sur le développement s'est située à 10 mg/kg/jour (équivalant à la DMRH en mg/m²).

Chez le rat, on a noté une toxicité pour l'embryon et le fœtus (diminution du poids fœtal et retard de l'ossification) après l'administration de 10 à 160 mg/kg/jour (soit de 0,5 à 8 fois la DMRH en mg/m²) durant l'organogenèse ou tout au long de la gestation, mais aucun signe d'effet tératogène. Des doses de 40 et de 160 mg/kg/jour (soit 2 et 8 fois la DMRH en mg/m²) ont été associées à un effet toxique chez la mère. La dose à effet nul sur le développement s'est située à 5 mg/kg/jour (0,2 fois la DMRH en mg/m²).

On a constaté une augmentation du nombre de ratons mort-nés et une baisse de la survie postnatale pendant les 4 premiers jours de la lactation parmi la progéniture de rates ayant reçu des doses d'au moins 10 mg/kg/jour (0,5 fois la DMRH en mg/m²) au cours de la gestation et de la lactation. Des retards développementaux et un déficit fonctionnel neurocomportemental ont été observés à des doses d'au moins 5 mg/kg/jour (0,2 fois la DMRH en mg/m²). La dose à effet nul n'a pas été établie pour ces manifestations.

Effets non tératogènes :

Les nouveau-nés ayant été exposés à des antipsychotiques (y compris ZELDOX) durant le troisième trimestre de la grossesse risquent de subir des symptômes de sevrage et/ou des symptômes extrapyramidaux après leur naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez de tels nouveau-nés. La gravité de ces complications variait; dans certains cas, les symptômes se sont résorbés d'eux-mêmes, alors que dans

d'autres, les nouveau-nés ont été admis à l'unité des soins intensifs puis hospitalisés pour une longue période.

Il ne faut administrer ZELDOX à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent nettement sur les risques éventuels pour le fœtus.

Travail et accouchement :

L'effet de ZELDOX sur le travail et l'accouchement chez l'humain est inconnu.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez les femmes qui allaitent. Des données restreintes indiquent que la ziprasidone passe dans le lait maternel en de très faibles proportions. On conseille donc aux femmes qui prennent ZELDOX de ne pas allaiter.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de ZELDOX n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population, et son emploi est déconseillé chez ces patients.

L'emploi d'antipsychotiques atypiques chez des enfants et des adolescents a été associé à un gain pondéral. Indépendamment des effets propres aux médicaments, le gain de poids peut entraîner des changements indésirables des paramètres métaboliques (p. ex., métabolisme du glucose et des lipides).

Des anomalies sur le plan du poids et de l'état métabolique durant l'enfance peuvent avoir une incidence négative sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain pondéral et les effets indésirables sur les paramètres métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus sévères chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

Les effets indésirables suivants, constatés lors des deux études réalisées chez les enfants et les adolescents, sont dignes de mention puisqu'ils ne correspondent pas à ceux qu'on observe généralement chez les adultes traités par la ziprasidone : taux de bicarbonate anormalement faible; élévation des taux de testostérone, d'insuline et d'ALAT ainsi que du nombre de polynucléaires neutrophiles (total) et de monocytes; fatigue; douleur abdominale; insomnie; agitation. D'autres effets indésirables méritent d'être soulignés parce que leur incidence était plus élevée que chez les adultes ou que l'écart d'incidence par rapport au groupe placebo était plus marqué que chez les adultes : vision trouble; symptômes extrapyramidaux (regroupement de diverses manifestations); sédation/somnolence; nausée; vomissements; élévation de la prolactinémie ([voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#)).

L'innocuité à long terme, y compris les effets cardiométaboliques et ceux liés à la croissance, à la maturation et au développement comportemental, n'a pas été évaluée de façon systématique chez les patients de moins de 18 ans.

L'étude portant sur l'emploi de ZELDOX chez des enfants schizophrènes a été interrompue en raison d'un manque d'efficacité (étude comparative avec placebo n° A1281134 et prolongation ouverte n° 1135).

7.1.4 Personnes âgées

Durant les essais cliniques, un nombre limité de sujets de 65 ans ou plus atteints de schizophrénie ou d'une maladie apparentée ont reçu ZELDOX (n = 109). En général, on n'a observé aucune différence de tolérabilité ni baisse de la clairance de la ziprasidone chez les sujets âgés par rapport aux adultes plus jeunes. Soulignons néanmoins que les personnes âgées ont généralement des fonctions cardiaque, hépatique et rénale réduites et qu'elles prennent plus de médicaments en concomitance. Comme il existe de multiples facteurs qui peuvent augmenter la réponse pharmacodynamique à la ziprasidone, en diminuer la tolérabilité ou provoquer une hypotension orthostatique, il faut envisager dans certains cas de prescrire une dose initiale plus faible, de régler la posologie plus lentement et de surveiller les patients âgés attentivement durant la période d'administration initiale.

Usage chez les personnes âgées atteintes de démence

- **Mortalité globale**

À l'issue d'une méta-analyse des résultats de 13 essais cliniques comparatifs sur divers antipsychotiques atypiques chez des personnes âgées atteintes de démence, on a décelé une hausse du taux de mortalité comparativement au placebo. ZELDOX n'est donc pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence (p. ex., psychose liée à la démence) (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

- **Dysphagie**

Des cas de troubles de la motilité œsophagienne et d'aspiration ont été associés à la prise d'antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, en particulier ceux qui sont atteints de démence de type alzheimer à un stade avancé. La prudence s'impose lorsque la ziprasidone et d'autres antipsychotiques sont administrés à des patients exposés à un risque de pneumonie par aspiration.

- **Événements vasculaires cérébraux indésirables, y compris les accidents vasculaires cérébraux, chez les patients âgés atteints de démence**

Au cours d'études comparatives avec placebo ayant porté sur des antipsychotiques atypiques, les effets vasculaires cérébraux indésirables (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires), dont certains d'issue fatale, ont été plus fréquents chez les sujets recevant un antipsychotique que chez ceux recevant un placebo. ZELDOX n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints de démence (p. ex., psychose liée à la démence) (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

- **Abaissement du seuil convulsif**

Les affections abaissant le seuil convulsif, comme la démence de type alzheimer, peuvent être plus fréquentes chez les personnes âgées de 65 ans et plus. La ziprasidone et les autres antipsychotiques atypiques doivent être utilisés avec prudence en présence d'antécédents de crises convulsives ou de maladies pouvant abaisser le seuil convulsif.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au cours des études sur la schizophrénie, la somnolence (14 %), les symptômes extrapyramidaux (14 %) et les infections des voies respiratoires (8 %) sont les effets indésirables observés le plus souvent en rapport avec la ziprasidone (fréquence d'au moins 5 %), leur fréquence étant au moins le double de celle observée chez les témoins sous placebo.

Une analyse des résultats groupés de ces 4 études sur la schizophrénie a révélé une relation apparente entre l'effet indésirable et la dose dans les cas suivants : asthénie, hypotension orthostatique, anorexie, sécheresse buccale, ptyalisme, arthralgie, anxiété, étourdissements, dystonie, hypertension, somnolence, tremblements, rhinite, éruption cutanée et troubles de la vision.

Au cours des essais sur la manie associée au trouble bipolaire, la somnolence, l'acathisie, les étourdissements, la dystonie et le syndrome extrapyramidal sont les effets indésirables observés le plus souvent en rapport avec la ziprasidone (fréquence d'au moins 5 %) et à une fréquence au moins deux fois plus élevée que chez les témoins sous placebo.

La recherche d'interactions en fonction du sexe n'a révélé aucune différence d'importance clinique liée à ce facteur démographique au chapitre de la survenue des effets indésirables.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les observations suivantes se fondent sur l'ensemble des résultats de 4 essais comparatifs avec placebo ayant porté sur la schizophrénie, dont 2 ont duré 6 semaines et les 2 autres, 4 semaines, de même que sur l'ensemble des résultats de 3 essais cliniques à doses variables ayant duré 3 semaines et porté sur la manie associée au trouble bipolaire. Les doses de ziprasidone administrées dans ces études variaient entre 10 et 200 mg par jour.

Schizophrénie

Au total, 4,1 % des patients (29/702) traités par ZELDOX (chlorhydrate de ziprasidone) au cours d'essais de courte durée comparatifs avec placebo ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, contre 2,2 % (6/273) des témoins qui prenaient un placebo et 8,2 % (7/85) de

ceux qui recevaient un médicament de comparaison. Une éruption cutanée est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'abandon, soit 7 abandons parmi les patients traités par la ziprasidone (1 %), contre aucun dans le groupe placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Éruption](#)).

Le tableau 1 présente la fréquence, au pourcentage près, des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par la ziprasidone et à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo, au cours d'essais de courte durée (jusqu'à 6 semaines) chez des patients atteints principalement de schizophrénie.

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables apparus au cours du traitement durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée portant sur la schizophrénie

Appareil ou système	Pourcentage de patients ayant rapporté l'effet	
	ZELDOX (n = 702)	Placebo (n = 273)
Organisme dans son ensemble		
Asthénie	5	3
Blessure accidentelle	4	2
Douleur thoracique	3	2
Appareil cardiovasculaire		
Tachycardie	2	1
Hypotension orthostatique	1	0
Appareil digestif		
Nausées	10	7
Constipation	9	8
Dyspepsie	8	7
Diarrhée	5	4
Sécheresse buccale	4	2
Anorexie	2	1
Appareil locomoteur		
Myalgie	1	0
Système nerveux		
Symptômes extrapyramidaux*	14	8
Somnolence	14	7
Acathisie	8	7
Étourdissements**	8	6
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires	8	3
Rhinite	4	2
Intensification d'une toux	3	1
Peau et annexes cutanées		
Éruption	4	3
Mycose cutanée	2	1

Appareil ou système	Pourcentage de patients ayant rapporté l'effet	
	ZELDOX (n = 702)	Placebo (n = 273)
Organes sensoriels		
Troubles de la vision	3	2

* Les symptômes extrapyramidaux comprennent les désignations suivantes : syndrome extrapyramidal, hypertonie, dystonie, dyskinésie, hypokinésie, tremblements, paralysie et fasciculations. Pris séparément, tous ces effets sont survenus à une fréquence ≤ 5 % au cours d'essais sur le traitement de la schizophrénie.

** Le terme « étourdissements » inclut l'expression « sensation ébrieuse ».

La recherche d'interactions en fonction du sexe n'a révélé aucune différence d'importance clinique liée à ce facteur démographique au chapitre de la survenue des effets indésirables.

Au cours des études sur la schizophrénie, la somnolence (14 %), les symptômes extrapyramidaux (14 %) et les infections des voies respiratoires (8 %) sont les effets indésirables observés le plus souvent en rapport avec la ziprasidone (fréquence d'au moins 5 %), leur fréquence étant au moins le double de celle observée chez les témoins sous placebo.

Une analyse des résultats groupés de ces 4 études sur la schizophrénie a révélé une relation apparente entre l'effet indésirable et la dose dans les cas suivants : asthénie, hypotension orthostatique, anorexie, sécheresse buccale, ptyalisme, arthralgie, anxiété, étourdissements, dystonie, hypertonie, somnolence, tremblements, rhinite, éruption cutanée et troubles de la vision.

Symptômes extrapyramidaux (SEP) – Schizophrénie : La fréquence des SEP rapportée chez les patients traités par la ziprasidone au cours des essais comparatifs avec placebo de courte durée se chiffre à 14 % comparativement à 8 % pour le placebo. La prescription de médicaments contre les SEP et les troubles du mouvement était autorisée. Toutefois, lorsqu'un trouble du mouvement d'importance clinique se manifestait durant l'étude, qu'il soit observé par le clinicien ou rapporté spontanément par le patient, ou lorsqu'un trouble du mouvement d'importance clinique déjà présent au début de l'étude s'aggravait durant celle-ci ou nécessitait l'administration d'anticholinergiques ou de propranolol, il était rapporté comme effet indésirable, avec son intensité. Les données obtenues de manière objective au cours de ces études, au moyen de l'échelle de Simpson-Angus (pour évaluer les SEP) et de l'échelle d'acathisie de Barnes, n'ont généralement pas montré de différence entre la ziprasidone et le placebo.

Tableau 2. Fréquence des symptômes extrapyramidaux apparus au cours du traitement durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée portant sur la schizophrénie

Symptômes extrapyramidaux	Pourcentage de sujets ayant signalé l'effet indésirable	
	ZELDOX n = 702	Placebo n = 273
Manifestations dystoniques ¹	4,0 %	2,2 %
Parkinsonisme ²	10,7 %	5,1 %
Manifestations acathisiques ³	8,4 %	7,0 %
Manifestations dyskinétiques ⁴	1,9 %	2,9 %
Manifestations résiduelles ⁵	0,3 %	0,4 %
Tout type de manifestation extrapyramidale	21,7 %	15,0 %

1. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : dystonie, crise oculogyre.

2. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : anomalie de la démarche, akinésie, phénomène de la roue dentée, syndrome extrapyramidal, hypokinésie, hypertonie musculaire, tremblements.

3. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : acathisie.

4. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : dyskinésie, paralysie, dyskinésie tardive.

5. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : fasciculations.

Dystonie : Chez les patients sensibles, les symptômes dystoniques (contractions involontaires et prolongées de groupes musculaires) peuvent survenir durant les premiers jours du traitement. Ces symptômes comprennent : des spasmes des muscles du cou, qui peuvent provoquer une sensation de constriction du pharynx, des troubles de déglutition, des difficultés respiratoires et/ou une protrusion de la langue. Même si ces symptômes peuvent survenir à la suite de l'administration de doses faibles, en général, ils sont plus fréquents et plus graves à la suite de l'administration de doses fortes d'antipsychotiques puissants de première génération. Un risque élevé de dystonie aiguë s'observe chez les hommes et dans les groupes de sujets jeunes.

Altérations des signes vitaux : ZELDOX est associé à de l'hypotension orthostatique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension orthostatique](#)).

Altérations de l'ECG : La ziprasidone s'associe à un allongement de l'intervalle QTc ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT](#)). Dans les essais sur la schizophrénie, la ziprasidone a été associée à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 1,4 battement par minute, comparativement à une diminution de 0,2 battement par minute chez les témoins recevant un placebo.

Gain pondéral : On a comparé les proportions de patients satisfaisant au critère de gain pondéral de 7 % ou plus à l'issue des 4 essais comparatifs avec placebo de 4 et 6 semaines sur la schizophrénie; les résultats révèlent que la ziprasidone s'associe à une fréquence de gain pondéral significativement plus élevée que le placebo (10 % vs 4 %). Un gain pondéral médian

de 0,5 kg a été observé chez les patients sous ziprasidone, tandis qu'aucune variation du poids médian n'a été constatée chez les témoins recevant le placebo. Dans cet ensemble d'essais cliniques, le gain pondéral a été rapporté comme un effet indésirable par 0,4 % des patients sous ziprasidone et 0,4 % des témoins sous placebo.

Au cours d'un traitement de longue durée par la ziprasidone, une classification initiale des patients selon leur indice de masse corporelle (IMC) a révélé que les sujets ayant l'IMC le plus faible (< 23) affichaient le gain pondéral moyen le plus élevé et la plus forte fréquence de gain pondéral d'importance clinique (> 7 % du poids), comparativement aux patients ayant un poids normal (IMC : 23 à 27) ou un excès de poids (IMC > 27). La variation moyenne du poids était de +1,4 kg chez les patients ayant un faible IMC au début de l'étude; elle était nulle chez les patients ayant un IMC normal et elle était de -1,3 kg chez les patients ayant un IMC élevé.

Trouble bipolaire :

Au total, 5,5 % des patients (25/457) traités par la ziprasidone au cours d'essais comparatifs avec placebo de courte durée ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, contre 3,1 % (7/224) des témoins qui prenaient un placebo. Les effets indésirables le plus souvent associés à l'abandon ($\geq 0,5$ %) parmi les patients traités par la ziprasidone sont les effets touchant le système nerveux (17/457; 3,7 %), l'appareil digestif (5/457; 1,1 %) et l'organisme dans son ensemble (4/457; 0,9 %).

Le tableau 3 présente la fréquence des effets indésirables survenus au cours des essais chez au moins 2 % des patients traités par la ziprasidone et à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo, chez des patients atteints d'un trouble bipolaire.

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables apparus au cours du traitement durant les essais comparatifs avec placebo de courte durée (maximum : 3 semaines) portant sur la manie associée au trouble bipolaire

Appareil ou système – Terme privilégié dans COSTART	Ziprasidone (n = 457)	Placebo (n = 224)
Organisme dans son ensemble		
Céphalée	67 (14,7 %)	31 (13,8 %)
Asthénie	21 (4,6 %)	3 (1,3 %)
Douleur	15 (3,3 %)	5 (2,2 %)
Blessure accidentelle	14 (3,1 %)	3 (1,3 %)
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	10 (2,2 %)	3 (1,3 %)

Appareil ou système – Terme privilégié dans COSTART	Ziprasidone (n = 457)	Placebo (n = 224)
Appareil digestif		
Nausées	32 (7,0 %)	13 (5,8 %)
Dyspepsie	30 (6,6 %)	11 (4,9 %)
Constipation	25 (5,5 %)	11 (4,9 %)
Diarrhée	17 (3,7 %)	7 (3,1 %)
Vomissements	17 (3,7 %)	5 (2,2 %)
Troubles dentaires	17 (3,7 %)	5 (2,2 %)
Sécheresse buccale	16 (3,5 %)	6 (2,7 %)
Ptyalisme	12 (2,6 %)	1 (0,4 %)
Système nerveux		
Somnolence	104 (22,8 %)	19 (8,5 %)
Syndrome extrapyramidal	62 (13,6 %)	11 (4,9 %)
Acathisie	59 (12,9 %)	10 (4,5 %)
Étourdissements	49 (10,7 %)	9 (4,0 %)
Dystonie	32 (7,0 %)	3 (1,3 %)
Tremblements	23 (5,0 %)	6 (2,7 %)
Hypertonie	22 (4,8 %)	3 (1,3 %)
Agitation	19 (4,2 %)	9 (4,0 %)
Anxiété	17 (3,7 %)	6 (2,7 %)
Dyskinésie	11 (2,4 %)	1 (0,4 %)
Appareil respiratoire		
Pharyngite	10 (2,2 %)	1 (0,4 %)
Peau et annexes cutanées		
Prurit	15 (3,3 %)	5 (2,2 %)
Organes sensoriels		
Troubles visuels	18 (3,9 %)	4 (1,8 %)

Au cours des essais sur la manie associée au trouble bipolaire, la somnolence, l'acathisie, les étourdissements, la dystonie et le syndrome extrapyramidal sont les effets indésirables observés le plus souvent en rapport avec la ziprasidone (fréquence d'au moins 5 %) et à une fréquence au moins deux fois plus élevée que chez les témoins sous placebo.

Altérations de l'ECG : La ziprasidone s'associe à un allongement de l'intervalle QTc ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT](#)).

Symptômes extrapyramidaux (SEP) – Trouble bipolaire : La fréquence du syndrome extrapyramidal et des autres effets indésirables liés aux SEP rapportée chez les patients traités par la ziprasidone au cours des essais comparatifs avec placebo de courte durée a été plus élevée que dans le groupe placebo. La prescription de médicaments contre les SEP et les troubles du mouvement était autorisée. Toutefois, lorsqu'un trouble du mouvement d'importance clinique se manifestait durant l'étude, qu'il soit observé par le clinicien ou

rapporté spontanément par le patient, ou lorsqu'un trouble du mouvement d'importance clinique déjà présent au début de l'étude s'aggravait durant celle-ci ou nécessitait l'administration d'anticholinergiques ou de propranolol, il était rapporté comme effet indésirable, avec son intensité. Dans toutes les études, les effets indésirables liés aux SEP étaient en général d'intensité légère, fonction de la dose et réversibles (par réduction de la dose et/ou administration d'antiparkinsoniens). Les données obtenues de manière objective au cours de ces études, au moyen de l'échelle de Simpson-Angus (pour évaluer les SEP) et de l'échelle d'acathisie de Barnes, n'ont généralement pas montré de différence entre la ziprasidone et le placebo.

Tableau 4. Fréquence de symptômes extrapyramidaux associés au traitement observée dans le cadre des études comparatives de courte durée contre placebo portant sur la manie associée au trouble bipolaire

Symptômes extrapyramidaux	Pourcentage de sujets ayant signalé l'effet indésirable	
	ZELDOX n = 457	Placebo n = 224
Manifestations dystoniques ¹	8,3 %	1,8 %
Parkinsonisme ²	23,6 %	8,9 %
Manifestations acathisiques ³	13,1 %	4,5 %
Manifestations dyskinétiques ⁴	3,9 %	0,9 %
Manifestations résiduelles ⁵	0,4 %	0,9 %
Tout type de manifestation extrapyramidale	40,3 %	15,6 %

1. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : dystonie, myoclonie, crise oculogyre, torticolis, trismus.

2. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : anomalie de la démarche, syndrome extrapyramidal, hypertonie, hypokinésie, hypertonie musculaire, tremblements.

3. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : acathisie, hyperkinésie.

4. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : dyskinésie, paralysie, dyskinésie tardive.

5. Les termes suivants, tirés du dictionnaire COSTART, font aussi partie de cette catégorie d'effets indésirables signalés par les patients : fasciculations.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité et l'efficacité de ZELDOX n'ayant pas été établies chez les moins de 18 ans, son emploi est déconseillé chez ces patients (*voir 7.1.3 Enfants*).

Il faut considérer que tous les effets indésirables du médicament décrits précédemment et survenus chez des adultes atteints d'un trouble bipolaire ou de schizophrénie pourraient se produire chez des enfants et des adolescents traités par ZELDOX. Lors des essais cliniques comparatifs, les effets indésirables les plus fréquents (signalés à une fréquence > 10 %) ont été les suivants : sédation, somnolence, céphalées, fatigue, étourdissements, nausées, vomissements, diminution de l'appétit et troubles extrapyramidaux. La marge d'innocuité de la

ziprasidone chez les enfants et les adolescents était comparable à celle observée chez les adultes, à l'exception d'une fréquence accrue de la sédation et de la somnolence chez les enfants et les adolescents.

Les autres effets indésirables d'intérêt observés dans les deux études menées auprès de patients de moins de 18 ans sont énumérés dans les tableaux 5 et 6. Les effets présentés sont ceux qui soit 1) étaient plus marqués que chez l'adulte (fréquence de l'événement plus élevée que chez l'adulte, écart de fréquence plus important par comparaison au groupe placebo ou intensité plus importante) soit 2) n'ont été relevés que dans la population de moins de 18 ans et dont la fréquence était plus élevée avec le traitement actif qu'avec le placebo.

Tableau 5. Effets indésirables – survenus au cours du traitement de courte durée (4 semaines) chez des jeunes de 10 à 17 ans atteints d'un trouble bipolaire – jugés pires chez les enfants que chez les adultes ou exclusifs aux enfants, et plus fréquents que ceux observés dans le groupe placebo

Système ou appareil et effet indésirable selon MedDRA	Pourcentage de sujets touchés	
	ZELDOX (n = 149)	Placebo (n = 88)
Troubles oculaires		
Vision trouble	6 %	1 %
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée	14 %	7 %
Vomissements	8 %	1 %
Douleur abdominale ^a	13 %	7 %
Troubles généraux		
Fatigue	15 %	7 %
Anomalies des épreuves de laboratoire		
Élévation de la prolactinémie ^b	11 % 6 % (garçons) 17 % (filles)	1 % 3 % (garçons) 0 % (filles)
Élévation de l'insulinémie ^c	6 %	0 %
Élévation du nombre total (absolu) de polynucléaires neutrophiles ^d	4 %	0 %
Élévation du taux d'ALAT ^e	2 %	0 %
Élévation du taux de testostérone (filles) ^f	17 %	3 %
Troubles du système nerveux		
Symptômes extrapyramidaux ^g	30 %	7 %
Sédation, somnolence	56 %	14 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Infection des voies respiratoires supérieures	5 %	0 %

Système ou appareil et effet indésirable selon MedDRA	Pourcentage de sujets touchés	
	ZELDOX (n = 149)	Placebo (n = 88)
Troubles mentaux		
Insomnie	9 %	3 %
Agitation	5 %	1 %

Comprend les données recueillies dans les 6 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament.

Les sujets étaient comptés seulement une fois par traitement dans chaque rangée.

Code utilisé : *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (version 14.0)

- La douleur abdominale englobait les termes suivants : malaise abdominal, douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse.
- Prolactinémie : > 19,47 mcg/L pour les garçons (> 1,1 fois la limite supérieure de la normale [LSN], établie à 17,7 mcg/L); > 32,12 mcg/L chez les filles (> 1,1 la LSN, qui est établie à 29,2 mcg/L) à quelque évaluation que ce soit. Chez deux sujets, la prolactinémie dépassait 60 mcg/L (filles traitées par la ziprasidone, taux de 64 mcg/L et de 101 mcg/L). Le terme *prolactine* a été mentionné dans le groupe ZELDOX (n = 114) et dans le groupe placebo (n = 71).
- Insulinémie : > 32,4 mcU/mL (> 1,2 fois la LSN, établie à 27 mcU/mL) à quelque évaluation que ce soit. La valeur maximale observée se chiffrait à 56 mcU/mL. Le terme *insuline* a été mentionné dans le groupe ZELDOX (n = 88) et dans le groupe placebo (n = 54).
- Nombre total (absolu) de polynucléaires neutrophiles : > 9 360 par mL (> 1,2 fois la LSN, établie à 7 800 par mL) à quelque évaluation que ce soit. Les valeurs pouvaient atteindre 15 600 par mL. Le terme *nombre total (absolu) de polynucléaires neutrophiles* a été mentionné dans le groupe ZELDOX (n = 107) et dans le groupe placebo (n = 74).
- Taux d'ALAT > 3 fois la LSN, établie à 30 U/L pour les garçons et à 20 U/L pour les filles. Le terme *ALAT* a été mentionné dans le groupe ZELDOX (n = 132) et dans le groupe placebo (n = 84).
- Taux de testostérone : > 1,2 fois la LSN, établie à 40 ng/dL et > 1,2 fois la valeur initiale chez les sujets dont la valeur initiale était anormale (ce qui était le cas de 4 filles sur 8 dans le groupe ziprasidone et de la seule fille du groupe placebo). Le terme *élévation du taux de testostérone chez les filles* a été mentionné dans le groupe ZELDOX (n = 46) et dans le groupe placebo (n = 29).
- Sont regroupés sous « symptômes extrapyramidaux » les effets indésirables suivants : acathisie, raideur musculosquelettique, tremblement, trouble extrapyramidal, dystonie, hypersalivation, dyskinésie, fasciculations, tic, spasmes musculaires, phénomène de la roue dentée, trouble de la démarche et torticolis.

Tableau 6. Effets indésirables – survenus au cours du traitement de courte durée (6 semaines) chez des jeunes de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie – jugés pires chez les enfants que chez les adultes ou exclusifs aux enfants, et plus fréquents que ceux observés dans le groupe placebo

Système ou appareil et effet indésirable selon MedDRA	Pourcentage de sujets touchés	
	ZELDOX (n = 193)	Placebo (n = 90)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée	10 %	2 %
Vomissements	6 %	3 %
Troubles généraux		
Fatigue	9 %	4 %

Système ou appareil et effet indésirable selon MedDRA	Pourcentage de sujets touchés	
	ZELDOX (n = 193)	Placebo (n = 90)
Anomalies des épreuves de laboratoire		
Élévation de la prolactinémie ^a	20 % 24 % (garçons) 14 % (filles)	5 % 8 % (garçons) 0 % (filles)
Diminution du taux de bicarbonate ^b	17 %	6 %
Élévation du taux de monocytes ^c	7 %	2 %
Troubles du système nerveux		
Symptômes extrapyramidaux ^d	25 %	7 %
Sédation, somnolence	24 %	7 %
Étourdissements	9 %	1 %

Comprend les données recueillies dans les 6 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament.

Les sujets étaient comptés seulement une fois par traitement dans chaque rangée.

Code utilisé : *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (version 14.0)

- Prolactinémie : > 19,47 mcg/L pour les garçons (> 1,1 fois la LSN, établie à 17,7 mcg/L); > 32,12 mcg/L chez les filles (> 1,1 fois la LSN, qui est établie à 29,2 mcg/L) à quelque évaluation que ce soit. Chez un sujet, la prolactinémie dépassait 60 mcg/L (fille traitée par la ziprasidone, taux de 98,3 mcg/L). Le terme *élévation de la prolactinémie* a été mentionné dans le groupe ZELDOX (n = 50) et dans le groupe placebo (n = 20).
- Taux de bicarbonate : < 19,8 mEq/L (< 0,9 fois la limite inférieure de la normale [LIN], établie à 22 par mEq/L) à quelque évaluation que ce soit. Le taux de bicarbonate le plus faible observé dans le groupe ZELDOX se chiffrait à 15 mEq/L. Le terme *diminution du taux de bicarbonate* a été mentionné dans le groupe ZELDOX (n = 95) et dans le groupe placebo (n = 49).
- Taux de monocytes : > 11 % (> 1,2 fois la LSN, établie entre 9 et 10 %) à quelque évaluation que ce soit. Le taux le plus élevé observé dans le groupe ZELDOX se chiffrait à 17 %. Le terme *élévation du taux de monocytes* a été mentionné dans le groupe ZELDOX (n = 172) et dans le groupe placebo (n = 84).
- Sont regroupés sous « symptômes extrapyramidaux » les effets indésirables suivants : trouble de la démarche, rigidité musculaire, spasmes musculaires, fasciculations, torticolis, raideur musculosquelettique, acathisie, hypersalivation, dyskinésie, dystonie, trouble extrapyramidal, hypokinésie, tremblement de repos associé à la maladie de Parkinson, tremblement et expression faciale figée.

Gain pondéral chez les enfants et les adolescents : Au cours d'une étude comparative avec placebo portant sur des jeunes de 10 à 17 ans atteints d'un trouble bipolaire, le gain pondéral moyen a été de 0,7 kg dans le groupe ziprasidone et de 0,8 kg dans le groupe placebo. Au total, 6,9 % des patients traités par ZELDOX ont vu leur poids augmenter de ≥ 7 %, comparativement à 3,7 % des patients sous placebo.

Lors de l'étude ouverte pour laquelle les patients bipolaires de l'étude mentionnée ci-dessus ont été recrutés, 41 % (67/169) des patients ont terminé 26 semaines de traitement par la ziprasidone. Au bout de cette période, le gain pondéral moyen s'établissait à 3,9 kg, et 30 % des patients avaient vu leur poids augmenter de ≥ 7 %, sans correction pour la croissance normale. Pour tenir compte de la croissance sur 26 semaines, on a établi qu'un changement cliniquement significatif correspondait à un écart-type d'au moins 0,5 du score z d'IMC par rapport à la valeur initiale; 16 % des patients sous ZELDOX répondaient à ce critère après 26 semaines de traitement.

Dans une étude comparative avec placebo de 6 semaines menée chez des adolescents de 13 à

17 ans atteints de schizophrénie, la variation moyenne du poids a été de -0,1 kg dans le groupe ziprasidone et de 0,0 kg dans le groupe placebo. Au total, 4 % des patients du groupe ZELDOX ont vu leur poids augmenter de > 7 %, par comparaison à 0 % des patients du groupe placebo.

Lors de l'étude ouverte pour laquelle les patients schizophrènes de l'étude mentionnée ci-dessus ont été recrutés, 34 % (76/221) des patients ont terminé 26 semaines de traitement par la ziprasidone, et 13 % des patients ont vu leur poids augmenter de ≥ 7 %, sans correction pour la croissance normale. Au bout de 26 semaines, le gain pondéral moyen s'établissait à 1,7 kg. Pour tenir compte de la croissance sur 26 semaines, on a établi qu'un changement cliniquement significatif correspondait à un écart-type d'au moins 0,5 du score z d'IMC par rapport à la valeur initiale; 8 % des patients sous ZELDOX répondaient à ce critère après 26 semaines de traitement.

Symptômes extrapyramidaux (SEP) chez les enfants et les adolescents : Les données recueillies sur les SEP chez les moins de 18 ans sont tirées d'une étude comparative avec placebo de courte durée visant à évaluer la monothérapie chez les patients bipolaires (étude de 4 semaines; patients de 10 à 17 ans) et les patients schizophrènes (étude de 6 semaines; patients de 13 à 17 ans). Dans un cas comme dans l'autre, l'écart ziprasidone-placebo quant à l'incidence d'effets indésirables pouvant être liés à des SEP était beaucoup plus marqué que celui observé dans des populations d'adultes ayant les mêmes affections (l'incidence de SEP chez les patients sous ZELDOX a été de 30 % et de 25 % respectivement dans les cas de trouble bipolaire et de schizophrénie, alors qu'elle était de 7 % chez les sujets sous placebo dans les deux études). Parmi les manifestations relevées, on comptait l'acathisie, l'hypersalivation, la dyskinésie, la dystonie, le trouble de la démarche, un trouble extrapyramidal, les spasmes musculaires/fasciculations, la raideur musculosquelettique, le tremblement et le torticolis.

- Données de l'étude ouverte sur le trouble bipolaire : Au cours de l'étude ouverte de 26 semaines, 18 % (29/162) des patients ont connu des SEP. Toutes les manifestations étaient d'intensité légère ou modérée. En présence de SEP, on a réduit la posologie chez 21 % (6/29) des patients et on a mis fin au traitement chez 7 % (2/29) des patients. Chez les jeunes atteints d'un trouble bipolaire, les SEP dignes de mention, outre ceux déjà énumérés ci-dessus, ont été les suivants : tic, phénomène de la roue dentée, syndrome des jambes sans repos et dysarthrie.
- Données de l'étude ouverte sur la schizophrénie : Au cours de l'étude ouverte de 26 semaines pour laquelle ont été recrutés les sujets de l'étude comparative avec placebo sur la schizophrénie, 15 % (34/221) des patients ont connu des SEP. Parmi eux, 8 % (3/34) ont présenté un SEP sévère. On a réduit la posologie pour 30 % (10/34) des patients qui présentaient des SEP, mais on n'a mis fin au traitement dans aucun cas. Dans la population de schizophrènes, les SEP dignes de mention, outre les manifestations énumérées ci-dessus, ont été les suivants : dyskinésie tardive, syndrome des jambes sans repos, expression faciale figée et crise oculogyre.

Bien que la majorité des manifestations indésirables extrapyramidales n'aient pas duré au-delà de la période d'étude, certaines ont persisté jusqu'à la fin de l'étude ouverte et de l'étude comparative.

Allongement de l'intervalle QTc : La ziprasidone a été associée à un allongement léger ou modéré (lié à la dose) de l'intervalle QT lors des études cliniques sur le trouble bipolaire et la schizophrénie chez les enfants. Faute de données suffisantes, il est impossible de déterminer si cette population est plus sujette que les adultes à l'allongement de l'intervalle QT par ZELDOX.

Anomalies des épreuves de laboratoire : Les anomalies des résultats d'analyses de laboratoire observées au cours de la phase à double insu des deux études menées auprès d'enfants sont présentées aux tableaux 5 (trouble bipolaire) et 6 (schizophrénie). Soulignons que, lors des phases ouvertes, on a relevé un taux d'ALAT de 763 U/L chez un patient, qui s'accompagnait d'acathisie et de fatigue, de même qu'une élévation du taux d'ASAT. Aucune donnée de suivi n'est disponible. Une diminution du taux de bicarbonate a été signalée chez 32 % (44/136) des sujets de l'étude ouverte sur le trouble bipolaire et chez 23 % (47/201) des patients de l'étude ouverte sur la schizophrénie. On a signalé une élévation de la prolactinémie chez 7 % (10/134) et 20 % (17/86) des patients des mêmes études, respectivement. Un sujet de l'étude ouverte sur la schizophrénie a connu une élévation modérée de la prolactinémie comme effet indésirable.

Manifestations de type suicidaire : On a fait des recherches périodiques dans la base de données sur les effets indésirables de chacune des études portant sur l'emploi de la ziprasidone chez des enfants pour faire ressortir toutes les manifestations indésirables potentiellement liées au suicide. Un groupe d'experts ignorant les modalités des études a passé en revue ces manifestations et les a classées selon le système C-CASA (*Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment*). Les taux d'incidence précisés ci-après excluent les manifestations considérées comme des surdosages dus à des erreurs d'administration.

Au cours d'une étude comparative avec placebo de 4 semaines réunissant des enfants et des adolescents de 10 à 17 ans atteints d'un trouble bipolaire, l'incidence de manifestations indésirables potentiellement liées au suicide s'est établie à 5,4 % (8/149) pour la ziprasidone et à 5,9 % (5/88) pour le placebo. Lors de l'étude ouverte de 26 semaines pour laquelle des jeunes de l'étude précitée ont été recrutés (n = 162), ce taux était de 9,3 % (15/162).

Au cours d'une étude comparative avec placebo de 6 semaines menée chez des adolescents de 13 à 17 ans atteints de schizophrénie, l'incidence de manifestations indésirables potentiellement liées au suicide était de 2,3 % (5/193) pour la ziprasidone et de 2,2 % (2/90) pour le placebo. Lors de l'étude ouverte de 26 semaines pour laquelle des jeunes de l'étude précitée ont été recrutés (n = 221), ce taux était de 4,1 % (9/221). Une fille de 17 ans (atteinte de schizophrénie, type désorganisé, sous 160 mg de ziprasidone) s'est suicidée.

L'innocuité et l'efficacité de ZELDOX n'ayant pas été établies chez les moins de 18 ans, son emploi est déconseillé chez ces patients.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques – Schizophrénie

Tous les effets signalés, liés au traitement sont énumérés, sauf ceux qui figurent déjà dans le tableau 1 ou dans d'autres sections. Il importe de souligner que, même si les effets rapportés

se sont produits durant un traitement par ZELDOX en capsules, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce traitement.

Les effets indésirables sont regroupés selon l'appareil ou le système touché et présentés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents se sont produits chez au moins 1 patient sur 100 (seuls ceux qui n'ont pas déjà été mentionnés dans le tableau des résultats des essais comparatifs avec placebo sont énumérés ici); les effets indésirables peu fréquents se sont produits chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1000; les effets indésirables rares se sont produits chez moins de 1 patient sur 1000.

Organisme dans son ensemble — Fréquents : douleurs abdominales, syndrome grippal, fièvre, chute accidentelle, œdème de la face, frissons, réaction de photosensibilisation, douleur au flanc, hypothermie et accident d'automobile. Rares : sensation de chaleur.

Appareil cardiovasculaire — Fréquents : hypertension. Peu fréquents : bradycardie, angine de poitrine et fibrillation auriculaire. Rares : bloc AV du 1^{er} degré, bloc de branche, phlébite, embolie pulmonaire, cardiomégalie, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, myocardite et thrombophlébite.

Appareil digestif — Fréquents : vomissements. Peu fréquents : rectorragie, dysphagie et œdème de la langue. Rares : hémorragie des gencives, ictère, fécalome, hausse de la gamma-glutamyltransférase, hématurie, ictère cholestatique, hépatite, hépatomégalie, leucoplasie buccale, infiltration graisseuse du foie et méléna.

Système endocrinien — Rares : hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite.

Système hémato-lymphatique — Peu fréquents : anémie, ecchymoses, leucocytose, leucopénie, éosinophilie et lymphadénopathie. Rares : thrombocytopénie, anémie hypochrome, lymphocytose, monocytose, basophilie, lymphœdème, polyglobulie et thrombocytémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition — Peu fréquents : soif, hausse des transaminases, œdème périphérique, hyperglycémie, hausse de la créatine phosphokinase, hausse de la phosphatase alcaline, hypercholestérolémie, déshydratation, hausse de la lactate-déhydrogénase, albuminurie et hypokaliémie. Rares : hausse de l'azote uréique du sang, hausse de la créatinine, hyperlipémie, hypocholestérolémie, hyperkaliémie, hypochlorémie, hypoglycémie, hyponatrémie, hypoprotéïnémie, baisse de la tolérance au glucose, goutte, hyperchlorémie, hyperuricémie, hypocalcémie, réaction hypoglycémique, hypomagnésémie, cétose et alcalose respiratoire.

Appareil locomoteur — Peu fréquent : ténosynovite. Rare : myopathie.

Système nerveux — Fréquents : agitation, tremblements, dyskinésies, hostilité, paresthésie, confusion, vertige, hypokinésie, hyperkinésie, troubles de la démarche, crise oculogyre, hypoesthésie, ataxie, amnésie, phénomène de la roue dentée, delirium, hypotonie, akinésie, dysarthrie, syndrome de sevrage, syndrome bucco-lingual, choréoathétose, diplopie, incoordination et neuropathie. Rares : myoclonie, nystagmus, torticolis, paresthésie péri-buccale, opisthotonos, accentuation des réflexes et trismus.

Appareil respiratoire — Fréquent : dyspnée. Peu fréquents : pneumonie et épistaxis. Rares : hémoptysie et spasme de la glotte.

Peau et annexes cutanées — Peu fréquents : éruption maculopapuleuse, urticaire, alopecie, eczéma, dermatite exfoliative, dermatite de contact et éruption vésiculobulleuse. Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS).

Organes sensoriels — Peu fréquents : conjonctivite, sécheresse oculaire, acouphènes, blépharite, cataracte et photophobie. Rares : hémorragie oculaire, déficit du champ visuel, kératite et kératoconjonctivite.

Appareil génito-urinaire — Peu fréquents : impuissance, troubles de l'éjaculation, aménorrhée, hématurie, ménorragie, lactation chez la femme, polyurie, rétention urinaire, métrorragie, dysfonction sexuelle chez l'homme, anorgasmie et glycosurie. Rares : gynécomastie, hémorragie vaginale, nycturie, oligurie, dysfonction sexuelle chez la femme et hémorragie utérine.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques – Trouble bipolaire

Tous les effets survenus durant le traitement sont énumérés, sauf ceux qui figurent déjà dans le tableau 3 ou dans d'autres sections. Il importe de souligner que, même si les effets rapportés se sont produits durant un traitement par ZELDOX en capsules, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce traitement.

Les effets indésirables sont regroupés selon l'appareil ou le système touché et présentés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents se sont produits chez au moins 1 patient sur 100 (seuls ceux qui n'ont pas déjà été mentionnés dans le tableau des résultats des essais comparatifs avec placebo sont énumérés ici); les effets indésirables peu fréquents se sont produits chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1000; les effets indésirables rares se sont produits chez moins de 1 patient sur 1000.

Organisme dans son ensemble — Fréquents : douleurs abdominales, douleurs dorsales, douleurs au cou. Peu fréquents : douleurs thoraciques, infection, abcès, œdème de la face, fièvre, syndrome grippal, bouffées de chaleur, réaction allergique, cellulite, douleurs rétrosternales, frissons, infection bactérienne, résultats anormaux aux épreuves de laboratoire et idées suicidaires.

Appareil cardiovasculaire — Peu fréquents : hypotension, tachycardie, palpitations, bloc de branche, migraine, bradycardie, hémorragie, pâleur, hypotension orthostatique, allongement de l'intervalle QT et syncope.

Appareil digestif — Fréquents : gastrite, flatulences, œdème de la langue, dysphagie et anorexie. Peu fréquents : augmentation de l'appétit, gastroentérite, duodénite, fécalome, gingivite, hémorragie des gencives, ulcération buccale, parodontite et ulcère gastrique.

Système hémato-lymphatique — Peu fréquents : ecchymoses et leucopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition — Peu fréquents : œdème, œdème périphérique, soif, hypocalcémie, alcalose respiratoire, hausse de la transaminase glutamique oxalo-acétique

sérique, gain pondéral et perte pondérale.

Appareil locomoteur — Fréquents : myalgies. Peu fréquents : arthralgie, troubles articulaires, crampes dans les jambes, myasthénie, douleur osseuse, arthrose, fracture osseuse accidentelle, myopathie et enflure douloureuse.

Système nerveux — Fréquents : insomnie, paralysie, dépression, troubles d'élocution, rêves anormaux, troubles de la démarche, hypoesthésie et crise oculogyre. Peu fréquents : réaction maniaque, hypertonie musculaire, troubles de la pensée, hypokinésie, syndrome de sevrage, trouble affectif bipolaire – maniaque, convulsions tonico-cloniques, nervosité, fasciculations, vertiges, amnésie, apathie, ataxie, trouble affectif bipolaire – dépressif, confusion, délire, dépersonnalisation, hallucinations, hyperkinésie, réaction dépressive maniaque, paresthésie, trouble de la personnalité, trouble du sommeil, torticolis et trismus.

Appareil respiratoire — Fréquents : infection des voies respiratoires, dyspnée, rhinite, aggravation de la toux et troubles respiratoires. Peu fréquents : asthme, sinusite, bronchite, hoquet et hypoxie.

Peau et annexes cutanées — Fréquents : éruption cutanée et dermatomycose. Peu fréquents : transpiration, acné, éruption maculopapuleuse, sécheresse de la peau, urticaire, alopecie, dermatite, dermatite exfoliative, herpès simplex et affection cutanée.

Organes sensoriels — Fréquents : otalgie. Peu fréquents : photophobie, conjonctivite, acouphènes, troubles de l'oreille, otite moyenne, sécheresse oculaire et otite externe.

Appareil génito-urinaire — Fréquents : vaginite et dysménorrhée. Peu fréquents : fréquence mictionnelle accrue, polyurie, infection des voies urinaires, dyspareunie, lactation chez la femme, mastite chez la femme, spasmes de l'utérus, dysurie, érection, incontinence urinaire, anorgasmie et douleurs mammaires.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables non mentionnés précédemment qui ont été rapportés spontanément après la commercialisation de ZELDOX sont énumérés ci-dessous (aucun lien de causalité avec la ziprasidone n'a été établi).

Troubles cardiaques : tachycardie et torsades de pointes (en présence de facteurs confusionnels multiples – voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de QT](#));

Troubles gastro-intestinaux : dysphagie, œdème de la langue, constipation sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#));

Système hémato-lymphatique : neutropénie, granulopénie et agranulocytose;

Troubles du système immunitaire : réaction allergique;

Troubles métaboliques et nutritionnels : coma diabétique et dyslipidémies;

Troubles du système nerveux : affaissement facial, syndrome malin des neuroleptiques, syndrome sérotoninergique (ziprasidone seule ou associée à des agents sérotoninergiques) et dyskinésie tardive;

Troubles mentaux : insomnie et manie/hypomanie;

Troubles rénaux et urinaires : énurésie et incontinence;

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : galactorrhée et priapisme;

Réactions cutanées et sous-cutanées : angiœdème, éruption et syndrome de Stevens-Johnson; toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS);

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique et syncope;

Troubles du sommeil : Des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids, ont été signalés lors de la prise d'antipsychotiques atypiques, dont la ziprasidone. Chez les patients à risque, par exemple ceux qui ont des antécédents d'apnée du sommeil, ZELDOX doit être prescrit avec prudence.

Un risque de somnambulisme et de trouble alimentaire lié au sommeil a été signalé à la suite de l'emploi d'antipsychotiques atypiques, y compris la ziprasidone.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la ziprasidone, des interactions étaient prévisibles.

- La ziprasidone ne doit être associée à aucun autre médicament qui allonge l'intervalle QT (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Puisque la ziprasidone agit principalement sur le SNC, la prudence s'impose lorsqu'elle est prise en concomitance avec de l'alcool et d'autres agents à action centrale.
- Comme elle tend à provoquer de l'hypotension, la ziprasidone peut accentuer les effets de certains antihypertenseurs.
- La prise concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs de la CYP3A4 pourrait faire fluctuer la concentration de ziprasidone.
- La ziprasidone peut s'opposer aux effets de la lévodopa et des agonistes de la dopamine.

9.3 Interactions médicament-comportement

Usage du tabac : D'après des études in vitro sur des enzymes hépatiques humaines, la ziprasidone serait un substrat de la CYP1A2; toutefois, la contribution de cette voie métabolique serait mineure. Conformément à ces résultats, l'analyse des données pharmacocinétiques de fumeurs et de non-fumeurs n'a pas révélé de différence importante en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques de la ziprasidone dans ces deux populations.

Médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC) ou alcool : Comme la ziprasidone agit principalement sur le SNC, la prudence s'impose en cas d'association avec d'autres agents agissant sur le SNC, y compris l'alcool et le cannabis.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 7. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments du SNC (p. ex., antiparkinsoniens, ISRS, antipsychotiques)	T		Puisque la ziprasidone agit principalement sur le SNC, la prudence s'impose lorsqu'elle est prise en concomitance avec d'autres agents à action centrale.
Régulateurs de l'humeur (p. ex., lithium)	EC	La ziprasidone administrée à raison de 40 mg 2 f.p.j., en concomitance avec du lithium à raison de 450 mg 2 f.p.j., pendant 7 jours n'a pas eu d'effet sur la concentration du lithium à l'état d'équilibre ni sur sa clairance rénale.	Étant donné que la ziprasidone et le lithium peuvent altérer la conduction cardiaque, leur association peut comporter un risque d'interactions pharmacodynamiques, y compris des arythmies.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs/inhibiteurs de la CYP3A4 Kétoconazole	EC	Administré à raison de 400 mg par jour pendant 5 jours, le kétoconazole, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4, a augmenté l'ASC et la C _{max} de la ziprasidone (80 mg, 2 f.p.j.) de 35 à 40 % environ. Durant un traitement au kétoconazole, la concentration sérique de S-méthyl-dihydroziprasidone mesurée au moment prévu du T _{max} de la ziprasidone a augmenté de 55 %. On n'a pas observé d'allongement additionnel de QTc. Il faut s'attendre à ce que les autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4 aient un effet similaire.	L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 et de ziprasidone peut faire augmenter la concentration sérique de cette dernière. La portée clinique de cet effet potentiel n'est pas clairement établie.
Carbamazépine	EC	L'administration de 200 mg 2 f.p.j. de cet inducteur de la CYP3A4 pendant 25 jours a entraîné une diminution de l'ASC de la ziprasidone (20 mg, 2 f.p.j.) de 36 % environ.	Cet effet peut s'intensifier avec l'administration de plus fortes doses de carbamazépine.
Rifampine	T	L'administration concomitante de cet inducteur de la CYP3A4 peut abaisser la concentration de ziprasidone.	

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui allongent l'intervalle QT (p. ex., dofétilide, sotalol, quinidine, autres antiarythmiques de classe Ia et III, mésozidazine, thioridazine, chlorpromazine, dropéridol, pimozide, sparfloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine, halofantrine, méfloquine, pentamidine, trioxyde d'arsenic, acétate de lévométhadyl, mésylate de dolasétron, probucol ou tacrolimus)	T	La ziprasidone entraîne un allongement léger ou modéré de l'intervalle QT.	On ne peut pas exclure la possibilité d'un effet additif de la ziprasidone sur l'allongement de QT produit par ces médicaments.

Légende – DC : description de cas; EC : étude clinique; T : en théorie

9.5 Interactions médicament-aliment

La présence d'aliments augmente de près du double l'absorption de la ziprasidone, et ZELDOX devrait donc toujours être pris avec des aliments (*voir [4.4 Administration](#)*). Ne pas prendre avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse, car ce sont de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 qui pourraient accroître la concentration de ziprasidone.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

ZELDOX peut interagir avec le millepertuis (une plante médicinale), ce qui peut avoir pour effet de réduire la concentration de ziprasidone.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Comme c'est le cas d'autres médicaments efficaces contre la schizophrénie, on ne connaît pas le mode d'action de la ziprasidone. On a toutefois émis l'hypothèse voulant que l'efficacité de ce médicament contre la schizophrénie repose sur l'association d'un blocage des récepteurs dopaminergiques de type 2 (D₂) et des récepteurs sérotoninergiques de type 2 (5-HT₂).

Par ailleurs, l'effet antagoniste de la ziprasidone sur d'autres récepteurs pour lesquels elle a une affinité similaire pourrait expliquer certains de ses autres effets, thérapeutiques et indésirables. L'effet antagoniste de la ziprasidone sur les récepteurs H₁ de l'histamine pourrait expliquer la somnolence observée avec ce médicament. L'effet antagoniste de la ziprasidone sur les récepteurs α_1 -adrénergiques pourrait expliquer l'hypotension orthostatique qu'elle entraîne.

10.2 Pharmacodynamie

Des essais in vitro ont révélé une forte affinité de la ziprasidone pour les récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} et les récepteurs α_1 -adrénergiques (K_i = 4,8; 7,2; 0,4; 1,3; 3,4; 2; et 10 nM respectivement), ainsi qu'une affinité modérée pour les récepteurs H₁ de l'histamine (K_i = 47 nM); ils ont aussi révélé un effet antagoniste sur les récepteurs D₂, 5-HT_{2A} et 5-HT_{1D} et un effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A}.

La ziprasidone a inhibé le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline dans la synapse. Enfin, on n'a pas noté d'affinité appréciable de la ziprasidone pour les autres récepteurs ou sites de fixation, y compris les récepteurs cholinergiques muscariniques (CI₅₀ > 1 mcM).

Électrophysiologie cardiaque

La ziprasidone entraîne un allongement léger ou modéré de l'intervalle QT (lié à la dose).

10.3 Pharmacocinétique

Aperçu

Dans l'ensemble des doses recommandées, la pharmacocinétique de la ziprasidone administrée en doses multiples est proportionnelle à la dose; une accumulation de ziprasidone est prévisible après l'administration de doses multiples. La concentration atteint l'état d'équilibre en l'espace de 1 à 3 jours quand la posologie recommandée est administrée. La demi-vie terminale moyenne après l'administration de doses multiples à des volontaires normaux et à des patients schizophrènes varie entre 6 et 10 heures (valeurs extrêmes des demi-vies observées : 3 heures et 18 heures).

L'action de la ziprasidone est principalement attribuable à la molécule mère. La ziprasidone est largement métabolisée après son administration par voie orale; seule une faible quantité est excrétée dans l'urine (< 1 %) et dans les selles (< 4 %) sous forme inchangée. La ziprasidone ne risque guère d'entraver la biotransformation des médicaments qui a lieu sous la médiation des enzymes du cytochrome P450.

Absorption

Après l'administration répétée de ziprasidone par la voie orale accompagnée de la prise d'aliments, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 6 à 8 heures. La biodisponibilité absolue d'une dose de 20 mg prise avec des aliments est d'environ 60 %. L'absorption de la ziprasidone augmente de près du double en présence de nourriture.

Distribution

La ziprasidone a un volume de distribution moyen apparent de 1,5 L/kg. Une posologie biquotidienne permet généralement d'atteindre l'état d'équilibre en 1 à 3 jours.

La ziprasidone se lie à plus de 99 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine acide. Son taux de fixation aux protéines plasmatiques in vitro n'a pas été modifié par la warfarine ni par le propranolol, 2 substances qui se lient fortement aux protéines; la ziprasidone n'a pas non plus modifié la fixation de ces 2 substances aux protéines du plasma humain. Par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses avec la ziprasidone en raison d'un déplacement est minime.

Métabolisme

La ziprasidone administrée par voie orale est largement métabolisée; une faible fraction est excrétée inchangée dans l'urine (< 1 %) et dans les selles (< 4 %). Dans le sérum, la ziprasidone inchangée représente environ 44 % du médicament.

La ziprasidone est éliminée principalement par trois voies métaboliques (l'une commençant par une réduction, et les deux autres, par une oxydation) qui produisent quatre principaux métabolites circulants : la S-méthyl-dihydroziprasidone (résultat d'une réduction suivie d'une méthylation), le sulfoxyde de benzisothiazolepipérazine (BITP), le sulfone de BITP et le sulfoxyde de ziprasidone (par oxydation).

D'après les quantités des métabolites excrétés in vivo, près des deux tiers de la clairance de la ziprasidone sont attribuables à une réduction suivie d'une méthylation (voie qui produit la S-méthyl-dihydroziprasidone), et moins du tiers de la clairance est attribuable à une oxydation catalysée par le cytochrome P450.

Des études in vitro sur les produits du fractionnement d'hépatocytes humains indiquent que la S-méthyl-dihydroziprasidone est produite en deux étapes : une réduction, catalysée par l'aldéhyde-oxydase et peut-être aussi par le glutathion, puis une méthylation catalysée par la thiolméthyltransférase. On ne connaît pas d'inhibiteurs ni d'inducteurs d'importance clinique de l'aldéhyde-oxydase. Des études in vitro au moyen de microsomes de foie humain et d'enzymes recombinantes révèlent que la CYP3A4 est la principale isoenzyme qui contribue aux deux voies du catabolisme oxydatif de la ziprasidone. La CYP1A2 pourrait également intervenir, mais à un degré beaucoup moindre.

Élimination

La demi-vie terminale moyenne après l'administration de doses multiples à des volontaires normaux et à des patients schizophrènes varie entre 6 et 10 heures (valeurs extrêmes des demi-vies observées : 3 heures et 18 heures). Environ 20 % de la dose sont excrétés dans les

urines et 66 %, dans les selles. La 5-méthyl-dihydroziprasidone est éliminée principalement dans la bile et par biotransformation sous la médiation de l'enzyme CYP3A4. Le sulfoxyde est éliminé par excrétion rénale ainsi que par biotransformation secondaire sous la médiation de l'enzyme CYP3A4.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de ZELDOX chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.
- **Personnes âgées et sexe :** Une étude à doses multiples (8 jours) auprès de 32 sujets (n) n'a pas révélé de différence entre les hommes et les femmes ni entre les sujets âgés (> 65 ans) et les plus jeunes (18 à 45 ans) quant à la pharmacocinétique de la ziprasidone. De plus, une analyse pharmacocinétique de sous-groupes parmi les sujets ayant participé aux essais comparatifs n'a pas révélé de différence d'importance clinique liée à l'âge ni au sexe. Par conséquent, un réglage posologique en fonction de l'âge ou du sexe n'est pas recommandé.
- **Origine ethnique :** Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer les effets de la race sur la pharmacocinétique de la ziprasidone. L'analyse pharmacocinétique de sous-groupes parmi les sujets ayant participé aux essais n'a pas révélé de différence d'importance clinique liée à la race. Par conséquent, le réglage posologique en fonction de la race n'est pas recommandé.
- **Insuffisance hépatique :** Comme la ziprasidone est éliminée de manière substantielle par le foie, une atteinte hépatique devrait se traduire par un accroissement de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC). Selon une étude où on a administré à répétition la dose thérapeutique la plus faible par voie orale (20 mg 2 f.p.j. pendant 5 jours) à des sujets atteints d'une cirrhose d'importance clinique (classes A et B de Child-Pugh; n = 13), l'ASC₀₋₁₂ a augmenté de 19 % et de 34 % respectivement, par rapport aux sujets témoins appariés (n = 13). La demi-vie a atteint 7,1 heures chez les sujets atteints de cirrhose, contre 4,8 heures chez les sujets témoins. On ne connaît pas l'effet d'une atteinte hépatique sur la concentration sérique des métabolites.
- **Insuffisance rénale :** Comme la ziprasidone est fortement métabolisée et qu'elle est excrétée à moins de 1 % sous forme inchangée dans l'urine, une atteinte rénale est peu susceptible d'avoir à elle seule une incidence majeure sur la pharmacocinétique de cette molécule. Or, après 8 jours de traitement à raison de 20 mg 2 f.p.j., les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament se sont révélées semblables chez des sujets ayant divers degrés d'atteinte rénale (n = 27) comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale (n = 9). Un réglage posologique en fonction du degré d'atteinte rénale n'est donc pas nécessaire. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer la ziprasidone.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température ambiante réglée entre 15 et 30 °C.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

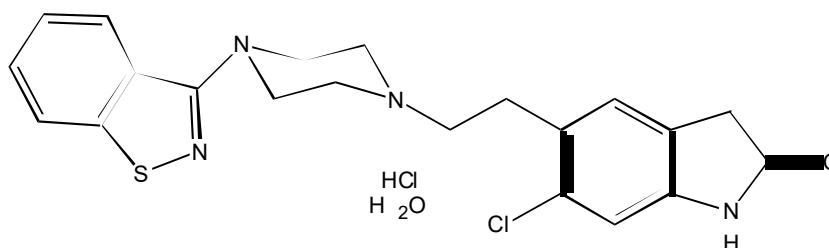
Dénomination commune : Chlorhydrate de ziprasidone, monohydrate

Ziprasidone (I.N.N.)

Nom chimique : monochlorhydrate de 5-{2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl}-6-chloro-1,3-dihydro-2 H-indol-2-one monohydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₂₁Cl N₄ OS·HCl·H₂O; 467,42

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche ou légèrement rosée, légèrement soluble dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le méthanol, très légèrement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'acétone, le chlorure de méthylène, l'hexane, l'isopropanol, l'acide chlorhydrique 0,01 N et l'hydroxyde de sodium 0,1 N.

pKa : pKa apparent = 6,68; (mesuré dans le DMSO/H₂O, 4/1, v/v).

Point de fusion : Décomposition à 318 °C mesurée par calorimétrie différentielle à balayage.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

Essais sur la schizophrénie

L'efficacité de ZELDOX (ziprasidone) par voie orale pour traiter la schizophrénie a été établie dans le cadre de 4 essais comparatifs avec placebo de courte durée (4 à 6 semaines) et de 1 essai comparatif avec placebo de longue durée (52 semaines), menés auprès de patients psychotiques hospitalisés qui satisfaisaient aux critères du DSM-III-R concernant la schizophrénie. Chaque essai comprenait 2 ou 3 doses fixes de ziprasidone et un placebo. Quatre (4) des 5 essais ont permis de différencier la ziprasidone du placebo; un des essais de courte durée n'a pu faire ressortir de différence. Bien qu'un groupe recevant une dose fixe unique d'halopéridol ait été inclus dans l'un des 3 essais de courte durée, cet essai n'a pu, à lui seul, permettre une comparaison valable et fiable entre la ziprasidone et l'halopéridol.

Plusieurs instruments ont servi à évaluer les signes et les symptômes de troubles mentaux au cours de ces essais, entre autres, les échelles BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) et PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), 2 inventaires psychopathologiques à volets multiples qui servent généralement à évaluer les effets d'un traitement médicamenteux sur la psychose. On considère que le volet sur la psychose de l'échelle BPRS (désorganisation conceptuelle, comportement d'origine hallucinatoire, méfiance et troubles du cours de la pensée) est particulièrement utile pour évaluer les cas de schizophrénie en crise. Une autre méthode classique d'évaluation, l'échelle CGI (*Clinical Global Impression*) décrit l'impression générale d'un observateur expert des manifestations de la schizophrénie au sujet de l'état général du malade. En outre, durant certains des essais, on s'est servi de l'échelle SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*).

Essais sur le trouble bipolaire

L'efficacité à court terme de ZELDOX (chlorhydrate de ziprasidone) par voie orale pour traiter les épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire, accompagné ou non de caractéristiques psychotiques, a été établie dans 3 études. Les doses utilisées dans ces études correspondent aux doses approuvées pour le traitement de la schizophrénie.

Les instruments principaux ayant servi à évaluer les symptômes maniaques au cours de ces essais sont les suivants : 1) l'échelle MRS (*Mania Rating Scale*), qui est dérivée du SADS-CB (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version*) et regroupe le volet syndrome maniaque (exaltation de l'humeur, réduction du besoin de sommeil, énergie excessive, activité excessive, idées de grandeur), le volet comportement et idéation (irritabilité, hyperactivité psychomotrice, volubilité, fuite des idées, altération du jugement) et l'élément manque de discernement, et 2) l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity of Illness*), qui sert à évaluer l'importance clinique de la réponse au traitement.

14.2 Résultats des études

Essais sur la schizophrénie

- Dans un essai de 4 semaines (n = 139) comparant 2 doses fixes de ZELDOX (20 et 60 mg, 2 f.p.j.) à un placebo, seule la dose de 60 mg s'est révélée supérieure au placebo, selon le score total à l'échelle BPRS et le score de gravité à l'échelle CGI. Cette dose n'a pas donné de résultats supérieurs à ceux du placebo au volet sur la psychose de l'échelle BPRS ni à l'échelle SANS.
- Dans un essai de 6 semaines (n = 302) comparant 2 doses fixes de ZELDOX (40 et 80 mg, 2 f.p.j.) à un placebo, les 2 doses ont donné des résultats supérieurs au placebo, selon le score total à l'échelle BPRS, le score au volet sur la psychose de l'échelle BPRS, le score de gravité à l'échelle CGI ainsi que le score total et le score au sous-domaine des symptômes négatifs de l'échelle PANSS. La posologie de 80 mg, 2 f.p.j., a eu un effet numériquement supérieur à celui de 40 mg, 2 f.p.j., mais la différence n'était pas statistiquement significative.
- Dans un essai de 6 semaines (n = 419) comparant 3 doses fixes de ZELDOX (20, 60 et 100 mg, 2 f.p.j.) à un placebo, les 3 doses se sont montrées supérieures au placebo, selon

le score total à l'échelle PANSS, le score total à l'échelle BPRS, le score au volet sur la psychose de l'échelle BPRS et le score de gravité à l'échelle CGI. Au sous-domaine des symptômes négatifs de l'échelle PANSS, seule la posologie de 100 mg, 2 f.p.j., s'est révélée supérieure au placebo. On n'a décelé aucun signe d'une relation dose-effet pour les posologies allant de 20 mg 2 f.p.j. à 100 mg, 2 f.p.j.

- Dans un essai de 4 semaines (n = 200) comparant 3 doses fixes de ziprasidone (5, 20 et 40 mg, 2 f.p.j.) à un placebo, aucune dose ne s'est révélée supérieure au placebo quant aux différents paramètres examinés.
- On a mené une étude en mode parallèle et à double insu, après répartition aléatoire de patients (n = 294) ayant reçu un diagnostic de schizophrénie chronique selon le DSM-III-R, dans un état stable sur le plan symptomatologique, qui étaient hospitalisés depuis au moins 2 mois. Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir une des 3 doses fixes de ziprasidone (20, 40 ou 80 mg, 2 f.p.j.) ou un placebo, puis suivis pendant 52 semaines. On les a surveillés, afin de déceler toute « imminence de rechute psychotique », celle-ci étant définie comme un score ≥ 6 (détérioration marquée ou très marquée) à l'échelle d'amélioration CGI et/ou un score ≥ 6 (modérément sévère) des éléments « hostilité » ou « refus de collaborer » de l'échelle PANSS, obtenu lors de 2 évaluations consécutives durant l'étude. L'effet de la ziprasidone s'est révélé significativement supérieur à celui du placebo tant sur le temps écoulé avant la rechute que sur le taux de rechute; il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes de traitement.

Il n'y avait pas assez de données pour permettre une analyse des sous-ensembles en fonction de l'âge et de la race. L'analyse des sous-ensembles en fonction du sexe n'a révélé aucune différence de réponse au traitement.

Dans 2 études multicentriques comparatives avec placebo menées chez des sujets en phase aiguë de schizophrénie, une analyse de l'effet de la ziprasidone sur les symptômes dépressifs d'importance clinique (score MADRS [*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*] ≥ 14) a révélé une amélioration statistiquement significative ($p < 0,05$) par rapport au placebo chez les patients recevant la dose de 60 mg 2 f.p.j. (n = 32), dans l'une des études et la dose de 80 mg 2 f.p.j. (n = 56) dans l'autre. Cependant, cette échelle n'a pas été homologuée pour les cas de schizophrénie.

Essais sur le trouble bipolaire

Dans un essai comparatif avec placebo d'une durée de 3 semaines, mené à double insu et après répartition aléatoire (n = 210), le traitement par la ziprasidone a été amorcé à la dose de 40 mg, 2 f.p.j., le 1^{er} jour pour passer à 80 mg, 2 f.p.j., le 2^e jour. Le réglage de la dose entre 40 et 80 mg, 2 f.p.j. (par paliers de 20 mg 2 f.p.j.) était autorisé pendant toute la durée de l'étude. La ziprasidone a été nettement plus efficace que le placebo pour réduire le score total à l'échelle MRS et le score à l'échelle CGI-S. On a noté une amélioration statistiquement significative dans le groupe ziprasidone le 2^e jour (échelle MRS) et le 4^e jour (échelle CGI-S) du traitement à double insu. La dose quotidienne moyenne de ziprasidone dans cette étude s'est établie à 132 mg.

Dans un essai comparatif avec placebo d'une durée de 3 semaines, mené à double insu et permettant l'administration de doses variables (n = 205), le traitement par la ziprasidone a été amorcé à la dose de 40 mg 2 f.p.j.; à partir du 2^e jour, la dose pouvait être ajustée entre 40 et 80 mg 2 f.p.j., par paliers d'au plus 40 mg/jour. La ziprasidone a été nettement supérieure au placebo pour réduire le score total à l'échelle MRS. Une amélioration statistiquement significative était observable dès la toute première évaluation (2^e jour) et elle s'est maintenue du 7^e jour à l'évaluation finale (21^e jour ou plus tôt en cas d'interruption prématurée). La dose quotidienne moyenne de ziprasidone dans cette étude s'est établie à 112 mg.

Dans un essai à double insu et double placebo mené avec répartition aléatoire, comportant une phase immédiate de 3 semaines (comparaison avec un placebo et un agent actif) et une phase de 9 semaines (comparaison avec un agent actif), on a comparé la ziprasidone (n = 444) au placebo pour le traitement de la manie, à la 3^e semaine, et on a évalué la persistance de l'effet de la ziprasidone (40 à 80 mg, 2 f.p.j.) et de l'halopéridol (4 à 15 mg, 2 f.p.j.) à la 12^e semaine. La ziprasidone s'est révélée supérieure au placebo dans les analyses de la variation moyenne du score à l'échelle MRS entre le début de l'étude et la 3^e semaine. L'effet de la ziprasidone était significatif dès le 2^e jour. À la 3^e semaine, la proportion de patients ayant répondu au traitement (réduction du score à l'échelle MRS d'au moins 50 % par rapport au début de l'étude) était significativement plus élevée dans le groupe ziprasidone (36,9 %) que dans le groupe placebo. La dose quotidienne moyenne pour tous les jours de traitement s'est établie à 121 mg.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Une baisse de l'activité motrice s'est produite à toutes les doses (10, 40 et 200 mg par jour) chez des rats S-D qui ont ingéré de la ziprasidone dans leur ration durant 6 mois, en comparaison des témoins. Cette baisse a été observée chez les 2 sexes, mais était plus prononcée dans les groupes recevant les doses intermédiaires ou élevées. Des réductions du gain pondéral ont été observées surtout chez les mâles; elles étaient fonction de la dose. Plusieurs mâles recevant la dose élevée ont eu un comportement agressif lorsqu'ils étaient manipulés. Des changements attribuables ou consécutifs au stress, tels qu'une hypertrophie surrénalienne, ont été observés dans les groupes recevant les doses intermédiaires ou élevées. Il a été établi que la dose sans effet nocif observable (DSENO) était de 10 mg/kg par jour.

Dans une étude de toxicité de 12 mois réalisée chez des chiens beagle ayant ingéré dans leur ration 5, 10 ou 20 mg de ziprasidone par jour, tous les effets liés au traitement étaient compatibles avec les propriétés pharmacodynamiques du composé, entre autres : sédation, tremblements, appuyer le museau contre une surface, gratter le sol, mordre les barreaux de la cage, lever une patte ou prendre une pose inhabituelle, accroissement de l'activité, comportement agressif, prolapsus de la paupière nictitante et développement des glandes

mammaires (chez les femelles recevant la dose intermédiaire). Une perte de poids notable s'est produite chez les mâles recevant la dose élevée. Aucun effet attribuable au traitement n'a été noté au chapitre des paramètres clinicopathologiques ou histopathologiques. Les concentrations plasmatiques du médicament ont grandement varié d'un animal à l'autre dans un groupe de traitement donné. Enfin, on a noté une différence du degré d'exposition entre les mâles et les femelles aux doses intermédiaires et élevées. Il a été établi que la DSENO était de 10 mg/kg par jour.

Cancérogénicité :

Souris

La ziprasidone a été administrée dans la ration de souris CD-1 (50/sexe/dose) à une dose initiale de 50 mg/kg pour les 3 groupes traités. Deux groupes témoins de 50 souris de chaque sexe ont reçu une ration alimentaire sans médicament. Le 15^e jour, la dose des groupes recevant les doses intermédiaires et élevées a été portée à 100 mg/kg et le 29^e jour, la dose du groupe recevant la dose élevée a été portée à 200 mg/kg. Par conséquent, les doses finales étaient de 50, 100 et 200 mg/kg. À la fin de cette étude de 24 mois, on a conclu que le traitement au moyen des doses intermédiaires et élevées entraînait une baisse statistiquement significative du gain pondéral durant la phase de croissance et du poids des souris à la fin de l'étude comparativement aux animaux témoins. On a associé cette baisse à une consommation plus faible de moulée et d'eau. Les signes histopathologiques ont été observés seulement chez les femelles; ils consistaient en une hausse proportionnelle à la dose de l'incidence d'hyperplasie et de néoplasie de l'hypophyse (productrices de prolactine selon des analyses immunohistochimiques) et en altérations secondaires des glandes mammaires, des ovaires et de l'utérus. Ces signes ont été observés aux doses de 50 à 200 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition médicamenteuse environ 1 à 4 fois supérieure aux doses recommandées chez l'humain; on n'a pas établi la dose sans effet.

Des altérations prolifératives de l'hypophyse et des glandes mammaires ne sont pas étonnantes chez les rongeurs après un traitement par cette classe de composés; elles s'associent à une hausse de la concentration de prolactine.

Rats

La ziprasidone a été administrée dans la ration de rats Long-Evans (50/sexe/dose) pendant 2 ans, à raison de 2, 6 et 12 mg/kg/jour. Tous les groupes (doses faibles, intermédiaires et élevées) ont d'abord reçu 2 mg/kg/jour; après 2 semaines, la dose des groupes recevant les doses intermédiaires et élevées a été portée à 6 mg/kg/jour. Après 2 autres semaines, la dose du groupe recevant la dose élevée a été portée à 12 mg/kg/jour. Deux groupes témoins identiques (50/sexe/groupe) ont reçu une ration alimentaire sans médicament.

Jusqu'à 12 mg/kg/jour chez le rat, la ziprasidone a entraîné une baisse du poids, de 10 à 20 % par rapport aux témoins, mais n'a montré aucun potentiel oncogène.

Génotoxicité :

Les résultats d'une batterie d'essais in vivo et in vitro pour détecter une quelconque toxicité génétique sont généralement négatifs, à l'exception du test sur la souche TA 1537 de

Salmonella typhimurium, qui a révélé une légère hausse de fréquence des mutations, mais seulement à des concentrations égales ou supérieures à la limite de solubilité du produit. Ces résultats n'ont pas été considérés comme indicatifs d'un risque génotoxique associé à la ziprasidone pour les raisons suivantes : la réponse était faible et non fonction de la dose (test positif à la plus forte concentration évaluée); il y a eu réduction à des concentrations non significatives par les enzymes microsomiales; il n'y a pas eu d'activité mutagène dans l'urine des souris traitées par le médicament; les essais de mutation génétique dans les cellules de mammifères in vitro ont donné des résultats négatifs; et il n'y a eu aucun signe d'induction d'une mutation chromosomique dans les cellules de mammifères in vivo et in vitro.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Le traitement n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes.

Des études de fertilité et de reproduction ont été menées chez le rat. Dans une étude durant laquelle des rats ont reçu dans leur ration 5, 10 ou 40 mg/kg de ziprasidone par jour durant 10 jours avant l'accouplement dans le cas des mâles et durant 2 semaines avant l'accouplement et tout au long de la gestation et de l'allaitement dans celui des femelles, une sédation s'est manifestée à toutes les doses, mais la fertilité n'a pas été altérée. L'évaluation du développement fonctionnel postnatal indique un léger retard qui était prévisible, étant donné le déficit observé quant au poids des ratons.

La DSENO sur la fertilité, définie comme la réussite de la copulation et de la gestation, est de 40 mg/kg, soit la plus forte dose étudiée. La DSENO sur la reproduction et le développement foetal et néonatal est de 5 mg/kg, d'après les observations suivantes : réduction du gain de poids pendant la gestation aux doses de 10 et de 40 mg/kg; altération des cycles œstraux; diminution du nombre de foyers de nidation et du nombre de ratons viables à la naissance dans les portées des femelles F0 recevant la dose de 40 mg/kg; et baisse du gain de poids foetal de la progéniture F1 aux doses de 10 et de 40 mg/kg. Chez tous les animaux adultes traités directement, la DSENO est de 5 mg/kg, d'après des paramètres sans rapport avec la reproduction.

Dans une autre étude où des rats ont reçu dans leur ration 10, 40 ou 160 mg/kg de ziprasidone par jour pendant 4 semaines avant l'accouplement dans le cas des mâles et pendant 2 semaines avant l'accouplement, puis tout au long de la gestation et durant les 10 jours suivant la mise bas dans celui des femelles, on a observé de la sédation dans tous les groupes traités. L'alimentation et le poids ont diminué en fonction de la dose chez les rats mâles de tous les groupes traités. Les autres signes comprennent un pelage devenu rugueux chez les mâles à 160 mg/kg et une chromodacryorrhée chez les animaux des groupes recevant 40 et 160 mg/kg.

La fertilité était plus faible que la normale dans les couples dont les femelles recevaient 160 mg/kg. Le nombre de ratons par portée et la proportion de ratons nés en vie étaient aussi plus faibles à cette dose. La survie des ratons 4 jours après la naissance était moins élevée dans toutes les portées traitées que dans les portées témoins, en particulier dans le groupe recevant la dose élevée. La sédation observée chez les rates après l'administration est sans

doute responsable de la diminution de la survie des rats dans le groupe recevant la dose de 160 mg/kg.

Des études de tératologie ont été réalisées chez des rates S-D qui ont reçu dans leur ration 5, 10 ou 40 mg/kg de ziprasidone par jour durant 13 jours de gestation (du 6^e au 18^e jour) et jusqu'au 21^e jour de lactation. Aucune des rates n'est morte en raison du traitement. Une sédation légère ou modérée s'est manifestée à toutes les doses, sans toutefois avoir d'effet sur l'alimentation, la parturition, la lactation ou la qualité des soins prodigués à la progéniture. Le poids moyen a été nettement inférieur pendant la gestation et la lactation chez les rates ayant reçu 40 mg/kg. L'alimentation n'a varié dans aucun des groupes traités.

La DSENO pour les rates gravides est de 10 mg/kg d'après les réductions du poids observées à la dose de 40 mg/kg. La DSENO sur le développement et le comportement des rats nouveau-nés est de 5 mg/kg pour les raisons suivantes : réductions de poids aux doses de 10 et de 40 mg/kg, augmentation du nombre de rats mort-nés et diminution du nombre de rats vivants le 4^e jour après la naissance, retards d'ouverture des yeux et d'apparition du réflexe de chute et accroissement de l'activité motrice des femelles à la dose de 40 mg/kg.

Des études de tératologie ont également été réalisées chez des lapines qui ont reçu dans leur ration 30 mg/kg de ziprasidone par jour durant 13 jours de gestation (du 6^e au 18^e jour). Tous les animaux ont survécu à la période d'administration à l'exception de 1 animal recevant la dose élevée, qui a été trouvé moribond puis a été sacrifié le 27^e jour de la gestation. Le seul signe clinique observé est la production occasionnelle de selles liquides ou molles chez 6 des 29 animaux recevant la dose de 30 mg/kg. Le gain pondéral moyen et l'alimentation des lapines gravides, deux paramètres de toxicité maternelle, ont nettement diminué pendant une partie ou la totalité de la période de traitement. Les paramètres d'évaluation de la reproduction, le poids fœtal moyen et le poids du placenta n'ont pas été altérés par le traitement. L'examen des viscères des fœtus a révélé deux cas de communication interventriculaire, soit un dans le groupe témoin et un autre dans le groupe recevant 30 mg/kg.

Ces observations confirment que la ziprasidone n'est pas tératogène chez le lapin et que la DSENO est de 30 mg/kg pour les fœtus.

Toxicologie particulière :

La ziprasidone n'est ni un poison de classe B ni une substance nocive d'après les résultats de l'exposition orale ou percutanée. Ce n'est ni une substance corrosive ni un irritant oculaire. La ziprasidone ne provoque pas de réaction phototoxique chez les souris BALB/c ni de réaction anaphylactique générale ou de réaction anaphylactique cutanée passive chez le cobaye.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ZELDOX**^{MD}

Capsules de ziprasidone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ZELDOX** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ZELDOX** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

ZELDOX peut accroître le risque de décès lorsqu'il est administré à des personnes âgées atteintes de démence. Les causes de décès sont diverses, mais la plupart sont liées à des problèmes cardiaques ou circulatoires ou encore à une infection.

Pourquoi utilise-t-on ZELDOX?

ZELDOX est utilisé chez les adultes pour traiter :

- la schizophrénie et les troubles psychotiques apparentés;
- les épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire.

Comment ZELDOX agit-il?

ZELDOX fait partie de la classe de médicaments appelés « antipsychotiques atypiques ». On ne sait pas précisément comment ZELDOX agit, mais il semble rétablir l'équilibre de deux neurotransmetteurs – la dopamine et la sérotonine – qui sont déséquilibrés chez les personnes atteintes de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Après quelques jours de traitement par ZELDOX, vos symptômes devraient s'atténuer.

Quels sont les ingrédients de ZELDOX?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de ziprasidone monohydraté.

Ingrédients non médicinaux : capsules de gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et amidon prégélifié.

ZELDOX se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules renfermant 20 mg, 40 mg, 60 mg ou 80 mg de ziprasidone (sous forme de chlorhydrate de ziprasidone monohydraté).

N'utilisez pas ZELDOX dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au chlorhydrate de ziprasidone.
- Vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients de ZELDOX ou à l'un des composants

de son contenant.

- Vous avez une des maladies cardiaques suivantes :
 - un allongement de l'intervalle QT (une anomalie de l'activité électrique du cœur), notamment une affection nommée syndrome du QT long (une anomalie du rythme cardiaque);
 - une crise cardiaque récente;
 - une insuffisance cardiaque;
 - certaines anomalies du rythme cardiaque (parlez-en à votre médecin).
- Vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - des médicaments pour le cœur, comme le dofétilide, le sotalol, la quinidine ou d'autres antiarythmiques des classes Ia ou III;
 - des médicaments reconnus pour leurs effets sur le rythme cardiaque, comme il est indiqué dans leur feuillet de renseignements destinés aux patients respectif;
 - d'autres antipsychotiques comme la mésoridazine, la thioridazine, la chlorpromazine, le dropéridol ou le pimozide;
 - d'autres médicaments comme la sparfloxacine (un antibiotique), l'acétate de lévométhadyl (un médicament contre la dépendance aux opioïdes), le mésylate de dolasétron (un médicament contre les nausées), le probucol (un médicament contre le cholestérol) ou le tacrolimus (un immunosuppresseur).
- L'emploi de ZELDOX n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZELDOX, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous prenez ou vous avez pris récemment tout autre médicament vendu sur ordonnance;
- vous prenez un ou des médicaments en vente libre, y compris des remèdes naturels ou des plantes médicinales;
- vous avez déjà eu des problèmes cardiaques;
- vous avez des cas de maladie du cœur dans votre famille;
- vous prenez des médicaments contre une maladie cardiaque ou la tension artérielle qui vous prédisposent à une basse tension artérielle;
- vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de mini-AVC;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez déjà perdu connaissance ou eu des étourdissements à plusieurs reprises;
- vous avez déjà eu des absences ou des convulsions;
- vous faites du diabète ou il y a des cas de diabète dans votre famille;
- vous êtes allergique à un ou plusieurs médicaments;
- vous consommez de l'alcool ou faites un usage récréatif de drogues illicites;
- vous consommez ou avez déjà consommé de façon abusive des drogues illicites;
- vous faites des exercices physiques exigeants ou vous travaillez dans un milieu très

- chaud ou en plein soleil;
- vous faites une intolérance au lactose (les capsules ZELDOX contiennent du lactose);
 - votre nombre de globules blancs est bas;
 - la teneur de votre sang en potassium ou en magnésium est basse;
 - vous êtes déshydraté ou trop hydraté;
 - vous présentez un déséquilibre électrolytique (qui peut découler d'un traitement diurétique, d'un épisode sévère de diarrhée ou de vomissements, d'un trouble alimentaire ou de l'alcoolisme);
 - vous avez ou avez eu un cancer du sein;
 - vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins tels que : antécédents familiaux de caillots sanguins, âge supérieur à 65 ans, tabagisme, obésité, chirurgie majeure récente (p. ex., mise en place d'une prothèse de la hanche ou du genou), restriction de la mobilité durant un voyage en avion ou pour toute autre raison, prise d'un contraceptif oral (la « pilule »). Tous les facteurs de risque possibles de caillot sanguin doivent être évalués avant et pendant votre traitement par ZELDOX, et il faut corriger ceux qui peuvent l'être;
 - vous êtes atteint d'un problème de santé qui augmente votre risque de présenter des convulsions (comme la démence de type alzheimer).

Autres mises en garde

Anomalie du rythme du cœur :

Vous ne devez pas prendre ZELDOX si vous présentez un allongement de l'intervalle QT (une anomalie de l'activité électrique du cœur), notamment une affection appelée syndrome du QT long (une anomalie particulière du rythme cardiaque), ou si vous prenez certains médicaments. Consultez la section « N'utilisez pas ZELDOX dans les cas suivants » pour obtenir de plus amples détails. Si vous avez déjà un problème de cœur ou si vous prenez certains médicaments qui sont également susceptibles de modifier l'activité électrique du cœur, dites-le à votre médecin. ZELDOX peut modifier l'activité électrique du cœur et, dans de rares cas, causer une anomalie grave du rythme cardiaque.

Avant de commencer à prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre et des remèdes naturels ou à base de plantes médicinales, il est important de mentionner à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre autre professionnel de la santé que vous prenez ZELDOX.

Si vous éprouvez des symptômes d'une éventuelle **anomalie du rythme cardiaque**, comme des étourdissements, des palpitations (perception que les battements du cœur sont trop rapides, trop forts ou irréguliers), des évanouissements ou des convulsions, obtenez immédiatement des soins médicaux.

Grossesse :

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être ou encore si vous prévoyez le devenir, dites-le à votre médecin. Vous ne devez pas prendre ZELDOX si vous êtes enceinte. Vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable pendant votre traitement par ZELDOX. Consultez votre médecin au sujet des méthodes de contraception fiables.

Allaitement :

Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, dites-le à votre médecin. ZELDOX passe dans le lait maternel. On ignore si ZELDOX est sans danger pour votre bébé. Vous ne devez pas allaiter un bébé si vous prenez ZELDOX.

Effets sur les nouveau-nés :

Des symptômes sévères ayant nécessité une hospitalisation sont survenus chez certains bébés nés de mères qui avaient pris ZELDOX durant leur grossesse. Toutefois, si votre bébé a de la difficulté à respirer, s'il dort trop, si ses muscles sont raides ou au contraire très détendus (comme une poupée de chiffon), s'il tremble ou encore si vous avez de la difficulté à le nourrir, il faut consulter un médecin de toute urgence.

Alcool :

Les effets de l'alcool peuvent être accentués durant un traitement par ZELDOX. Vous ne devez pas prendre d'alcool pendant votre traitement par ZELDOX.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

ZELDOX peut altérer votre jugement, votre pensée ou vos capacités motrices et causer de la somnolence ou des étourdissements. Cela peut diminuer votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Attendez de connaître les effets que ZELDOX a sur vous avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si ZELDOX vous empêche de le faire en toute sécurité.

Déséquilibre électrolytique :

Si vous êtes atteint de diarrhée, de vomissements, d'un trouble de l'alimentation, d'alcoolisme ou de toute autre affection pouvant entraîner une déshydratation (perte de liquide), dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin pourrait décider de faire des analyses de sang pour vérifier la concentration de plusieurs éléments (électrolytes) importants pour la santé, car un déséquilibre des électrolytes risque de déclencher des troubles cardiaques plus souvent avec ZELDOX, comparativement à d'autres antipsychotiques. Des troubles de l'alimentation, l'abus d'alcool et une intoxication hydrique (ingestion excessive ou rétention d'eau) sont aussi des facteurs de risque d'un déséquilibre des électrolytes.

Étant donné que les médicaments de la classe de ZELDOX peuvent freiner la capacité d'adaptation du corps à la chaleur, il vaut mieux éviter de s'exposer à des situations qui font trop augmenter la température du corps ou qui le déshydratent durant un traitement par ZELDOX. Évitez les exercices intensifs et l'exposition à une chaleur extrême.

Épreuves de laboratoire :

Votre médecin devrait vous peser avant que vous commenciez à prendre ZELDOX et tout au long du traitement.

Votre médecin devrait vous faire passer des examens du sang avant que vous commenciez à prendre ZELDOX, et tout au long de votre traitement. Ces examens serviront à surveiller le taux de sucre dans votre sang ainsi que le nombre de globules blancs (cellules qui combattent

les infections).

Si votre taux de prolactine (mesuré au moyen d'un test sanguin) est élevé et que vous souffrez d'hypogonadisme, vous pourriez avoir un risque plus élevé de fractures dues à l'ostéoporose; cela peut se produire tant chez les hommes que chez les femmes.

Chutes :

Une somnolence, une chute de la pression sanguine en se levant après avoir été couché ou assis ainsi que des problèmes de mouvement ont été signalés chez certaines personnes traitées par des antipsychotiques. Ces effets peuvent causer des chutes qui, elles, peuvent entraîner des fractures et autres blessures.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ZELDOX :

Comment ZELDOX s'administre-t-il?

- Prenez ZELDOX exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.
- Avalez tout rond les capsules ZELDOX, avec un verre d'eau.
- Vous ne devez pas ouvrir, mâcher, ni écraser les capsules.
- Prenez toujours ZELDOX avec un repas.
- Prenez ZELDOX à la même heure chaque jour.
- Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre votre médicament sans l'approbation du médecin.
- Suivez les directives posologiques à la lettre. Ne dépassez jamais la dose prescrite.
- Surtout, continuez à prendre ZELDOX, même si vous allez mieux, afin d'éviter les rechutes et la réapparition des symptômes. Il faut prendre ZELDOX tant que vous et votre médecin trouvez qu'il vous fait du bien.
- Ne donnez jamais ZELDOX à qui que ce soit, car ce médicament a été prescrit uniquement à votre intention.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de ZELDOX, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez oublié de prendre une dose de ZELDOX, attendez l'heure de prendre la prochaine dose. **Ne prenez jamais 2 doses à la fois.**

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZELDOX?

Lorsque vous prenez ZELDOX, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- sensation de fatigue ou somnolence inhabituelles
- nausées ou malaises d'estomac
- agitation (nervosité)
- diarrhée
- augmentation de la toux/écoulement nasal

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles sanguins : fièvre, frissons, faiblesse, mal de gorge, douleur dans la bouche ou dans la gorge, saignement des gencives, douleur aux os, faible pression sanguine, battements de cœur rapides avec difficulté à respirer, faiblesse musculaire, fatigue, difficulté à avaler, difficulté à respirer, protrusion de la langue		✓	
Chutes causées par des étourdissements ou par un évanouissement		✓	
FRÉQUENT			
Éruption sur la peau	✓		
Dystonie (trouble du mouvement) : spasmes musculaires incontrôlables, spasmes dans le cou, serrement de la gorge, difficulté à avaler, difficultés respiratoires, langue qui sort de la bouche			✓
Symptômes extrapyramidaux (trouble du mouvement) : agitation, sensation d'être crispé, contractions musculaires		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
involontaires, spasmes constants, rigidité, lenteur des mouvements, tremblements, mouvements saccadés			
Dyskinésie tardive (trouble du mouvement) : secousses musculaires ou mouvements anormaux de la face ou de la langue		✓	
Accident vasculaire cérébral ou AVC (saignement ou caillot dans le cerveau) : faiblesse ou engourdissement soudains de la face, des bras ou des jambes et difficultés à articuler ou troubles de la vision			✓
Prise de poids	✓		
PEU FRÉQUENT			
Problèmes du rythme cardiaque : étourdissements, palpitations (perception que les battements du cœur sont trop rapides, trop forts ou irréguliers), évanouissement ou convulsions			✓
Caillots sanguins : enflure, douleur et rougeur à un bras ou une jambe et chaleur pouvant se dégager du membre touché. Vous pourriez éprouver soudainement une douleur à la poitrine, des difficultés respiratoires et des palpitations cardiaques		✓	
Convulsions : évanouissement suivi de tremblements généralisés incontrôlables			✓
Réaction allergique : éruption sur la peau, urticaire, enflure de la			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
langue ou de la gorge et difficulté à respirer)			
Hyperprolactinémie (taux élevé de prolactine) : cycles menstruels irréguliers, production et écoulement de lait par les mamelons, croissance des poils anormale, infertilité		✓	
Intoxication à la sérotonine (trop grande quantité de sérotonine dans le corps) : agitation, nervosité, confusion, fréquence cardiaque rapide, pupilles dilatées, perte de coordination musculaire, secousses musculaires, rigidité, sueurs abondantes, diarrhée			✓
RARE			
Syndrome malin des neuroleptiques (trouble du système nerveux) : forte fièvre et grande raideur musculaire, confusion, battements du cœur rapides ou irréguliers et transpiration abondante			✓
Priapisme : érection prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse			✓
Avoir très chaud sans parvenir à se rafraîchir (un effet qui résulte généralement de la combinaison de plusieurs facteurs, par exemple, exercices intensifs, déshydratation et température ambiante élevée)		✓	
Constipation ou aggravation de la constipation		✓	
Réaction allergique sévère : éruption cutanée, fièvre, douleur thoracique, douleur abdominale			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Éruption cutanée et fièvre s'accompagnant d'un gonflement des ganglions			✓
Réactions cutanées sévères : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ampoules et desquamation de la peau pouvant d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendre à d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise dans la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite			✓
TRÈS RARE			
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif extrême, besoin d'uriner plus fréquent, faim excessive, faiblesse, nausées, vomissements, haleine fruitée		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez les capsules ZELDOX à une température ambiante stable (de 15 à 30 °C).

Si votre médecin vous dit de cesser de prendre ZELDOX ou si la date de péremption du produit est dépassée, retournez ce qui vous reste à la pharmacie, où on veillera à s'en débarrasser de manière appropriée.

Pour en savoir plus sur ZELDOX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.viatris.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-844-596-9526.

Le présent feuillet a été rédigé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : 18 septembre 2023

BGP Pharma ULC
Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

M.D. de Viatris Specialty LLC
BGP Pharma ULC, une société Viatris, licencié
© BGP Pharma ULC, 2023