

FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ZELDOX 20 mg Hartkapseln
ZELDOX 40 mg Hartkapseln
ZELDOX 60 mg Hartkapseln
ZELDOX 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid 1H₂O, entsprechend 20 mg, 40 mg, 60 mg oder 80 mg Ziprasidon.

Sonstige Bestandteile

Jede 20 mg Hartkapsel enthält 66,1 mg Lactose-Monohydrat
Jede 40 mg Hartkapsel enthält 87,83 mg Lactose-Monohydrat
Jede 60 mg Hartkapsel enthält 131,74 mg Lactose-Monohydrat
Jede 80 mg Hartkapsel enthält 175,65 mg Lactose-Monohydrat
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

20 mg - blau-weiße Hartkapseln der Größe 4 mit der Aufschrift „Pfizer“ und „ZDX 20“.
40 mg - blaue Hartkapseln der Größe 4 mit der Aufschrift „Pfizer“ und „ZDX 40“.
60 mg - weiße Hartkapseln der Größe 3 mit der Aufschrift „Pfizer“ und „ZDX 60“.
80 mg - blau-weiße Hartkapseln der Größe 2 mit der Aufschrift „Pfizer“ und „ZDX 80“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziprasidon wird angewendet zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.

Ziprasidon wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren angewendet zur Behandlung von manischen oder gemischten Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen (die Prävention von Episoden bipolarer Störungen wurde nicht nachgewiesen – siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis in der Akutbehandlung der Schizophrenie und bipolaren Manie beträgt 2-mal täglich 40 mg, zusammen mit Nahrung eingenommen. Die Dosis kann - abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten - auf bis zu maximal 2-mal täglich 80 mg erhöht werden. Wenn erforderlich, kann die höchste empfohlene Dosis bereits am dritten Behandlungstag erreicht werden. Die Höchstdosis darf auf keinen Fall überschritten werden, da die Verträglichkeit von Dosen über 160 mg/Tag nicht nachgewiesen wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht wird (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die Ziprasidon-Erhaltungsdosis zur Behandlung von schizophrenen Patienten soll so niedrig wie möglich gehalten werden; in vielen Fällen kann bereits eine Dosis von 2-mal täglich 20 mg ausreichend sein.

Ältere Patienten

Eine niedrigere Initialdosis ist nicht generell angezeigt, muss bei über 65-Jährigen jedoch dann in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dafür sprechen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion müssen niedrigere Dosen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bipolare Störungen:

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren beträgt die empfohlene Dosis zur Akutbehandlung bipolarer Störungen am ersten Tag 20 mg als Einzeldosis zusammen mit einer Mahlzeit. Anschließend sollte Ziprasidon zweimal täglich als getrennte Gaben mit jeweils einer Mahlzeit verabreicht werden. Über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen sollte dabei bei Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg und mehr auf eine Zieldosis von 120 bis 160 mg/Tag und bei Patienten mit einem Gewicht unter 45 kg auf eine Zieldosis von 60 bis 80 mg/Tag auftitriert werden. Die nachfolgende Dosierung sollte sich in Abhängigkeit vom jeweiligen klinischen Status bei Patienten von 45 kg und mehr in einem Bereich von 80 bis 160 mg/Tag oder bei Patienten unter 45 kg in einem Bereich von 40 bis 80 mg/Tag bewegen. In der klinischen Studie war eine asymmetrische Dosierung mit einer morgendlichen Gabe möglich, die um 20 oder 40 mg unter der abendlichen Gabe lag (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Es ist sehr wichtig, dass die gewichtsabhängige Maximaldosis nicht überschritten wird, da das Unbedenklichkeitsprofil über der Maximaldosis (160 mg/Tag für Kinder mit einem Körpergewicht von 45 kg und mehr und 80 mg/Tag für Kinder mit einem Körpergewicht unter 45 kg) nicht bestätigt wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schizophrenie:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ziprasidon bei pädiatrischen Patienten mit Schizophrenie wurden nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Ziprasidon oder einem der sonstigen Bestandteile.

Bekannte QT-Intervall-Verlängerung. Angeborenes QT-Syndrom. Kürzlich vorangegangener akuter Myokardinfarkt. Nicht kompensierte Herzinsuffizienz. Herzrhythmusstörungen, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA und III behandelt werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Erkennung der Patienten, für die die Behandlung mit Ziprasidon nicht empfohlen werden kann, muss die Krankengeschichte einschließlich der Familienanamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

QT-Intervall

Ziprasidon verursacht dosisabhängig eine leichte bis mäßige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Ziprasidon darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Bei Patienten mit ausgeprägter Bradykardie ist Vorsicht geboten. Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und müssen vor Behandlungsbeginn mit Ziprasidon korrigiert werden. Bei Patienten mit stabilen Herzerkrankungen muss vor Behandlungsbeginn eine EKG-Kontrolle in Erwägung gezogen werden.

Wenn kardiale Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen oder Krampfanfälle auftreten, ist

an die Möglichkeit maligner Herzrhythmusstörungen zu denken und eine kardiale Untersuchung einschließlich EKG durchzuführen. Beträgt die Länge des QT_c-Intervalls über 500 Millisekunden, wird ein Abbruch der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Nach Markteinführung gab es seltene Berichte über das Auftreten von Torsade de pointes bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren, die Ziprasidon einnahmen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie wurde nicht untersucht.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein seltener, aber potenziell lebensbedrohlicher Symptomkomplex, der im Zusammenhang mit Neuroleptika, einschließlich Ziprasidon, beobachtet wurde. Die Behandlung des MNS muss ein sofortiges Absetzen aller Neuroleptika beinhalten.

Tardive Dyskinesie

Es besteht die Möglichkeit, dass Ziprasidon nach Langzeitbehandlung Spätdyskinesien oder andere tardive extrapyramidale Syndrome auslöst. Patienten mit bipolaren Störungen sind erfahrungsgemäß besonders anfällig für derartige Nebenwirkungen. Sie treten bei längerer Behandlungsdauer und zunehmendem Alter häufiger auf. Wenn Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, muss eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Ziprasidon in Erwägung gezogen werden.

Krampfanfälle

Bei der Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Bei dieser Patientengruppe muss Ziprasidon mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Lactosehaltige Arzneimittel

Da die Hartkapseln Lactose enthalten (siehe Abschnitt 6.1), sollten Patienten mit dem seltenen, erblichen Krankheitsbild einer Galactose-Intoleranz, eines Lapp-Lactase-Mangels oder einer gestörten Glucose-/Galactose-Resorption Zeldox Hartkapseln nicht einnehmen.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen

In randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Ziprasidon sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Erhöhte Mortalität bei älteren Personen mit Demenz

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Personen mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt werden, im Vergleich zu unbehandelten Personen, ein leicht erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. Zur Abschätzung einer genauen Größe des Risikopotenzials reichen die Daten jedoch nicht aus. Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Zeldox ist nicht zur Behandlung von Demenz-assoziierten Verhaltensstörungen zugelassen.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Ziprasidon identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Ziprasidon und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wurden nicht durchgeführt. Da ein additiver Effekt von Ziprasidon

und diesen Arzneimitteln jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, darf Ziprasidon nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, die das QT-Intervall verlängern, wie etwa Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden keine Studien zur Interaktion von Ziprasidon mit anderen Arzneimitteln bei Kindern durchgeführt.

Zentralnervös wirksame Arzneimittel/Alkohol

Angesichts der primären Wirkung von Ziprasidon muss bei der Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und mit Alkohol Vorsicht walten.

Einfluss von Ziprasidon auf andere Arzneimittel

Eine In-vivo-Studie mit Dextromethorphan erbrachte bei Plasmakonzentrationen, die um 50 % unter denen lagen, die bei der Einnahme von zweimal täglich 40 mg Ziprasidon erreicht werden, keine merkliche Hemmung von CYP2D6. In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Ziprasidon ein moderater Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4 sein könnte. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass Ziprasidon die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über diese Cytochrom-P-450-Isoformen metabolisiert werden, in klinisch relevantem Ausmaß beeinflusst.

Orale Kontrazeptiva - Die Anwendung von Ziprasidon verursachte keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Östrogen- (Ethinylestradiol, ein CYP3A4-Substrat) oder Progesteronderivaten.

Lithium - Die gleichzeitige Anwendung von Ziprasidon hatte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Lithium.

Da Ziprasidon und Lithium mit Veränderungen der kardialen Reizleitung in Zusammenhang stehen, kann die gleichzeitige Anwendung mit dem Risiko pharmakodynamischer Interaktionen einschließlich Herzrhythmusstörungen verbunden sein.

Es gibt nur begrenzte Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit den Stimmungsstabilisierern Carbamazepin und Valproat.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ziprasidon

Der CYP3A4-Hemmstoff Ketoconazol (400 mg/Tag) erhöhte die Serumkonzentration von Ziprasidon um < 40 %. Die Serumspiegel von S-Methyl-dihydroziprasidon und Ziprasidonsulphoxid waren zur erwarteten T_{max} von Ziprasidon um 55 % bzw. 8 % erhöht. Es wurde keine zusätzliche Verlängerung des QT_c -Intervalls beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Pharmakokinetik bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Hemmstoffen von klinischer Bedeutung sind, so dass von daher keine Dosisanpassung notwendig ist.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit 2-mal täglich 200 mg Carbamazepin über 21 Tage verringerte sich die Ziprasidon-Belastung um rund 35 %.

Es gibt keine Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit Valproat.

Antazida - Die wiederholte Anwendung von aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida oder Cimetidin nach Nahrungsaufnahme beeinflusste die Pharmakokinetik von Ziprasidon nicht in klinisch signifikantem Ausmaß.

Serotonerge Arzneimittel

In Einzelfällen trat bei der therapeutischen Anwendung von Ziprasidon in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie den SSRI vorübergehend das so genannte Serotoninsyndrom auf (siehe Abschnitt 4.8). Kennzeichen dieses Serotoninsyndroms sind unter anderem Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Diarrhoe.

Proteinbindung

Ziprasidon bindet stark an Plasmaproteine. In vitro wurde die Plasmabindung von Ziprasidon durch Warfarin oder Propanolol (zwei Wirkstoffe mit hoher Plasmabindung) nicht verändert. Ebenso wenig veränderte Ziprasidon die Bindung dieser Wirkstoffe im menschlichen Plasma. Daher ist die Wahrscheinlichkeit einer Arzneimittelinteraktion von Ziprasidon durch Verdrängungsreaktionen eher unwahrscheinlich.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten ungünstige Wirkungen auf die

Fortpflanzung bei Dosierungen, die bereits für das Muttertier toxisch waren und/oder zur Sedierung führten. Es gab keine Hinweise auf teratogene Wirkungen (siehe auch Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine Studien bei schwangeren Frauen vor. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher angehalten werden, Ziprasidon nur unter ausreichendem Konzeptionsschutz einzunehmen. Da die Erfahrung bei Menschen begrenzt ist, darf Ziprasidon in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter größer ist als das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ziprasidon in die Muttermilch übergeht. Patientinnen dürfen nicht stillen, wenn sie Ziprasidon einnehmen. Falls die Behandlung unumgänglich ist, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ziprasidon kann Somnolenz verursachen und die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinflussen. Patienten müssen vor der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen entsprechend gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Orales Ziprasidon wurde in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) bei ca. 6.500 erwachsenen Personen angewendet. Die häufigsten Nebenwirkungen bei schizophrenen Patienten waren in klinischen Studien Sedierung und Akathisie. Bei Patienten mit bipolarer Manie waren die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien Sedierung, Akathisie, extrapyramidale Störungen und Schwindelgefühl.

Die folgende Tabelle enthält Nebenwirkungen mit wahrscheinlichem oder möglichem Zusammenhang mit Ziprasidon, die in Kurzzeitstudien sowohl über 4 bis 6 Wochen mit fixer Dosierung bei schizophrenen Patienten als auch in Kurzzeitstudien über 3 Wochen mit flexibler Dosierung bei Patienten mit bipolarer Manie häufiger als bei Placebo auftraten. Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung sind in der Tabelle kursiv und mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgelistet

Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1.000, <1/100), selten (<1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) aufgeführt.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen können auch mit der Grunderkrankung und/oder einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Medikamenten in Zusammenhang stehen.

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	selten	Rhinitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	gelegentlich	Gesteigerter Appetit
	selten	Hypokalzämie
Psychiatrische Erkrankungen		
	häufig	Unruhe
	gelegentlich	Agitiertheit, Angst, Engegefühl im Hals, Albträume
	selten	Panikattacken, depressive Verstimmung, Bradyphrenie, flacher Affekt, Anorgasmie
	nicht bekannt	<i>Schlaflosigkeit; Manie/Hypomanie</i>
Erkrankungen des Nervensystems		
	häufig	Dystonie, Akathisie, extrapyramidale Störungen, Parkinsonismus (einschl. Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie), Tremor, Schwindelgefühl, Sedierung, Somnolenz, Kopfschmerzen
	gelegentlich	Generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, Spätdyskinesien, Frühdyskinesien, Sabbern, Ataxie, Dysarthrie, okulogyre Krise, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypersomnie, Hypästhesie, Parästhesie, Lethargie
	selten	Torticollis, Parese, Akinesie, erhöhter Muskeltonus, Syndrom der

	ruhelosen Beine
nicht bekannt	<i>Malignes Neuroleptika-Syndrom, Serotoninsyndrom (siehe Abschnitt 4.5), Gesichtasymmetrie</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
selten	Lymphopenie, Eosinophilie
Herzerkrankungen	
gelegentlich	Palpitationen, Tachykardie
selten	Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG
nicht bekannt	<i>Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4)</i>
Augenerkrankungen	
häufig	Verschwommenes Sehen
gelegentlich	Photophobie
selten	Amblyopie, Sehstörungen, Augenjucken, trockene Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
gelegentlich	Schwindel, Tinnitus
selten	Ohrenschmerzen
Gefäßerkrankungen	
gelegentlich	Hypertensive Krise, Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hypotonie
selten	Systolische Hypertonie, diastolische Hypertonie, Blutdruckschwankungen
nicht bekannt	<i>Synkope, Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
gelegentlich	Dyspnoe, Halsschmerzen
selten	Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
häufig	Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Speichelfluss
gelegentlich	Diarrhoe, Dysphagie, Gastritis, Magen-Darm-Beschwerden, Zungenschwellung, Gefühl einer dicken Zunge, Flatulenz
selten	Gastroösophagealer Reflux, dünner Stuhl
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
gelegentlich	Urtikaria, Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Akne
selten	Psoriasis, allergische Dermatitis, Alopezie, Gesichtsschwellung, Erythem, papulöser Ausschlag, Hautreizungen
nicht bekannt	<i>Überempfindlichkeit, Angioödem</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
häufig	Muskuloskelettale Rigidität
gelegentlich	Muskuloskelettale Beschwerden, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Gelenksteifigkeit
selten	Trismus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
selten	Harninkontinenz, Dysurie
nicht bekannt	<i>Enuresis</i>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
selten	Erektile Dysfunktion, gesteigerte Erektionen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie
nicht bekannt	<i>Priapismus</i>
Erkrankungen des Immunsystems	
nicht bekannt	<i>Anaphylaktische Reaktionen</i>
Leber- und Gallenerkrankungen	
gelegentlich	Leberenzymerrhöhung
selten	Pathologischer Leberfunktionstest
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
häufig	Asthenie, Müdigkeit
gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, Störung des Gangbildes, Schmerzen, Durst
selten	Fieber, Hitzegefühl
Untersuchungen	

In Kurz- und Langzeitstudien mit Ziprasidon zur Behandlung von schizophrenen Patienten und Patienten mit bipolarer Manie traten tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie gelegentlich, bei weniger als 1 % der mit Ziprasidon behandelten Patienten, auf.

Ziprasidon verursacht dosisabhängig eine leichte bis mäßige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien mit schizophrenen Patienten wurde ein Anstieg von 30 bis 60 Millisekunden bei 12,3 % (976 von 7941) der EKG-Ableitungen von mit Ziprasidon behandelten Patienten und bei 7,5 % (73 von 975) der Ableitungen von plazebobehandelten Patienten festgestellt. Eine Verlängerung von mehr als 60 Millisekunden wurde bei den Ableitungen von 1,6 % (128 von 7941) der mit Ziprasidon und bei 1,2 % (12 von 975) der Ableitungen von plazebobehandelten Patienten beobachtet. Eine Verlängerung des QT_c-Intervalls auf mehr als 500 Millisekunden trat bei 3 von insgesamt 3266 mit Ziprasidon behandelten Patienten auf (0,1 %) und bei 1 von insgesamt 538 Patienten (0,2 %) unter Plazebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in klinischen Studien bei Patienten mit bipolarer Manie beobachtet.

In Langzeitstudien zur Erhaltungstherapie bei schizophrenen Patienten wurden gelegentlich erhöhte Prolaktinspiegel bei Patienten beobachtet, die mit Ziprasidon behandelt wurden; in den meisten Fällen kam es jedoch ohne Therapieabbruch zu einer Normalisierung. Mögliche klinische Auswirkungen (wie z. B. Gynäkomastie oder Vergrößerung der Brustdrüsen) waren darüber hinaus selten.

Kinder und Jugendliche mit bipolaren Störungen

Orales Ziprasidon wurde in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) an 267 pädiatrische Patienten mit bipolaren Störungen verabreicht. In einer plazebokontrollierten Studie waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit über 10 %) Sedierung, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit. Häufigkeit, Ausprägung und Schweregrad der Nebenwirkungen war bei diesen Patienten im Allgemeinen vergleichbar mit denen, die bei mit Ziprasidon behandelten Erwachsenen mit bipolaren Störungen aufgetreten sind.

In der pädiatrischen Studie bei bipolaren Störungen kam es unter Ziprasidon zu einer ähnlichen, leichten bis mäßigen, dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls, wie sie auch in der Erwachsenenpopulation beobachtet wird. Über tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie wurden in den plazebokontrollierten pädiatrischen Studien bei bipolaren Störungen nicht berichtet.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit Überdosierungen von Ziprasidon sind begrenzt. Die größte bestätigte Menge einer auf einmal eingenommenen Dosis Ziprasidon beträgt 12 800 mg. In diesem Fall wurden extrapyramidale Symptome und eine QT/QT_c-Verlängerung von 446 msec (ohne kardiale Folgeerscheinungen) berichtet. Generell sind die häufigsten beobachteten Symptome infolge Überdosis extrapyramidale Symptome, Somnolenz, Tremor und Ängstlichkeit.

Das mögliche Auftreten von Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder dystonen Reaktionen des Kopfes und Halses nach Überdosierung kann ein Aspirationsrisiko bei induziertem Erbrechen darstellen. Eine Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion muss unverzüglich beginnen und kontinuierliche EKG-Ableitungen einschließen, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Ziprasidon.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Indolderivate
ATC Code: N05A E04

Ziprasidon hat eine hohe Affinität zu Dopamin-Typ-2-(D₂)-Rezeptoren und eine noch wesentlich höhere Affinität zu Serotonin-Typ-2_A-(5HT_{2A})-Rezeptoren. In einer Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) war die Rezeptorblockade 12 Stunden nach einer Einzeldosis von 40 mg für die 5HT_{2A}-Rezeptoren größer als 80 % und für die D₂-Rezeptoren größer als 50 %. Die Affinitäten von Ziprasidon zu Serotonin 5HT_{2C}-, 5HT_{1D}- und 5HT_{1A}-Rezeptoren sind gleich oder größer als seine Affinität für D₂-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine mäßig ausgeprägte Affinität zu

neuronalen Serotonin- und Noradrenalintransportern und eine mäßiggradige Affinität für Histamin-H₁- und Alpha₁-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinischen M₁-Rezeptoren.

Ziprasidon hat sich als Antagonist sowohl an Serotonin-Typ-2_A- (5HT_{2A}-) als auch an Dopamin-Typ-2- (D₂-) Rezeptoren erwiesen. Es wird angenommen, dass die therapeutische Wirksamkeit zum Teil durch diese Kombination antagonistischer Wirkungen vermittelt wird. Ziprasidon wirkt auch als potenter Antagonist an 5HT_{2C}- und 5HT_{1D}-Rezeptoren, als potenter Agonist an 5HT_{1A}-Rezeptoren und hemmt die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.

Weitere Informationen über klinische Prüfungen

Schizophrenie

In einer Studie über 52 Wochen war Ziprasidon bei Patienten mit einem initialen Behandlungserfolg wirksam bei der Aufrechterhaltung der klinischen Besserung während der Erhaltungstherapie: Zwischen den einzelnen Ziprasidon-Behandlungsgruppen gab es keinen eindeutigen Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung. In dieser Untersuchung, die sowohl Patienten mit Positivsymptomatik wie auch mit Negativsymptomatik einschloss, zeigte sich die Wirksamkeit von Ziprasidon sowohl auf die Positiv- wie auch auf die Negativsymptomatik.

Die Häufigkeit, mit der eine Gewichtszunahme in kurzzeitigen Studien (4 bis 6 Wochen) bei schizophrenen Patienten als Nebenwirkung gemeldet wurde, war gering und bei den mit Ziprasidon und Placebo behandelten Patienten identisch (beide 0,4 %). In einer plazebokontrollierten Studie über ein Jahr wurde bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten ein Gewichtsverlust von 1 bis 3 kg (median) und bei den mit Placebo behandelten Patienten von 3 kg (median) beobachtet.

In einer doppelblinden Vergleichsstudie mit schizophrenen Patienten wurden die metabolischen Parameter Gewicht, Nüchterninsulin, Gesamtcholesterin und Triglyzeride sowie ein Insulinresistenzindex (IR) bestimmt. Bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten kam es bei keinem dieser metabolischen Parameter zu signifikanten Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert.

Ergebnisse einer großen Sicherheitsstudie nach Markteinführung

Um herauszufinden, ob die Auswirkungen von Ziprasidon auf das QT_c-Intervall mit einem erhöhten Risiko für nicht durch Suizid verursachte Mortalität verbunden sind, wurde an 18.239 schizophrenen Patienten nach der Zulassung eine randomisierte Studie über eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr durchgeführt. Diese Studie, die in einer realistischen klinischen Umgebung durchgeführt wurde, erbrachte im Hinblick auf die nicht durch Suizid verursachte Gesamtmortalität keinen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Ziprasidon und einer Behandlung mit Olanzapin (primärer Endpunkt). Auch bei den sekundären Endpunkten Gesamtmortalität, Mortalität durch Suizid und Mortalität durch plötzlichen Tod zeigte die Studie keine Unterschiede. In der Ziprasidon-Gruppe wurde jedoch eine nicht signifikante, numerisch höhere Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität beobachtet. Weiterhin kam es in der Ziprasidon-Gruppe zu statistisch signifikant mehr Krankenhauseinweisungen aus allen Gründen, was hauptsächlich auf Unterschiede bei den Krankenhauseinweisungen wegen psychiatrischer Ursachen zurückzuführen war.

Bipolare Manie

Die Wirksamkeit von Ziprasidon zur Behandlung von manischen Erwachsenen wurde in zwei plazebokontrollierten Doppelblindstudien über 3 Wochen nachgewiesen. Es wurde Ziprasidon mit Placebo verglichen und in einer Doppelblindstudie über 12 Wochen Ziprasidon mit Haloperidol und Placebo. In diese Studien wurden ca. 850 Patienten eingeschlossen, die die DSM-IV-Kriterien einer bipolaren I-Störung erfüllten mit einer akuten manischen oder gemischten Episode, mit oder ohne psychotische Symptome. Psychotische Symptome waren zu Beginn der Studien bei 49,7 %, 34,7 % bzw. 34,9 % der Patienten vorhanden. Die Wirksamkeit wurde anhand der Mania Rating Scale (MRS) bewertet. Die „Clinical Global Impression Severity“ (CGI-S)-Skala wurde in diesen Studien entweder als koprimary oder als wichtigste sekundäre Wirksamkeitsvariable herangezogen. Die Behandlung mit Ziprasidon (40 - 80 mg 2x täglich, durchschnittliche Tagesdosis 120 mg) hatte beim letzten Untersuchungstermin (3 Wochen) eine statistisch signifikant größere Verbesserung des MRS-Score und CGI-S-Score zur Folge als unter Placebo. In der 12-wöchigen Studie bewirkte die Behandlung mit Haloperidol (durchschnittliche Tagesdosis 16 mg) eine signifikante höhere Verringerung der MRS-Scores im Vergleich zu Ziprasidon (durchschnittliche Tagesdosis 121 mg). Ziprasidon wies eine vergleichbare Wirksamkeit zu Haloperidol auf hinsichtlich des Anteils an Patienten, die von Woche 3 bis Woche 12 ein kontinuierliches Ansprechen auf die Behandlung zeigten.

Die Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit Bipolar-I-Störungen wurde in einer vierwöchigen, plazebokontrollierten Studie (n = 237) an stationären und ambulanten Patienten geprüft, die die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-I-Störung mit einer manischen oder gemischten Episode mit oder ohne psychotischen Symptomen erfüllten und die einen Ausgangs-Y-MRS-Wert ≥ 17 aufwiesen. In dieser doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurde flexibel dosiertes, orales Ziprasidon (80 bis 160 mg/Tag in zwei getrennten Dosen zu 40 bis 80 mg bei Patienten mit 45 kg und mehr ; 40 bis 80 mg/Tag in zwei getrennten Dosen zu 20 bis 40 mg bei Patienten unter 45 kg) mit Plazebo verglichen. Am ersten Tag wurde Ziprasidon als Einzeldosis von 20 mg gegeben und anschließend über 1 bis 2 Wochen in zwei Gaben täglich auf eine Zieldosis von 120 bis 160 mg/Tag bei Patienten mit 45 kg und mehr oder auf 60 bis 80 mg/Tag bei Patienten unter 45 kg Körpergewicht auftitriert. Eine asymmetrische Dosierung mit einer morgendlichen Gabe, die um 20 oder 40 mg unter der abendlichen Gabe lag, war möglich. Im Hinblick auf den Y-MRS-Gesamtwert übertraf Ziprasidon Plazebo hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 4. Die mittleren Tagesdosen in dieser klinischen Studie lagen bei 119 mg für die Patienten mit 45 kg und mehr und bei 69 mg für die Patienten unter 45 kg. Die Sicherheit von Ziprasidon wurde bei 267 pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) untersucht, die an klinischen Studien bei bipolarer Manie mit unterschiedlichen Dosierungen teilnahmen. Insgesamt 82 pädiatrische Patienten mit Bipolar I-Störungen erhielten orales Ziprasidon über einen Zeitraum von mindestens 180 Tagen. In einer vierwöchigen Studie bei pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit bipolarer Manie ergaben sich keine Unterschiede zwischen den mit Ziprasidon oder Plazebo behandelten Patienten im Hinblick auf Änderungen des Mittelwertes gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Nüchternzucker, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin oder den Triglyzeridwerten. Es gibt keine klinischen Langzeit-Doppelblindstudien, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ziprasidon bei Kindern und Jugendlichen untersuchen. Es gibt keine klinischen Langzeitstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Ziprasidon zur Prophylaxe wiederauftretender manisch-depressiver Symptome.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Mehrfachgabe von Ziprasidon zusammen mit Nahrung werden maximale Serumkonzentrationen typischerweise 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 20-mg-Dosis beträgt bei Einnahme zusammen mit Nahrung 60 %. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Ziprasidon bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme um bis zu 100 % steigt. Es wird deshalb empfohlen, Ziprasidon zusammen mit Nahrung einzunehmen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1,1 l/kg. Ziprasidon wird im Serum zu über 99 % an Protein gebunden.

Metabolisierung und Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit nach oraler Anwendung von Ziprasidon beträgt 6,6 Stunden. Ein Steady State stellt sich innerhalb von 1 bis 3 Tagen ein. Die mittlere Ziprasidon-Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 5 ml/min/kg. Etwa 20 % der Dosis werden über den Urin, etwa 66 % über die Faeces ausgeschieden.

Ziprasidon zeigt bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme eine lineare Kinetik über den gesamten therapeutischen Dosisbereich von 2-mal täglich 40 bis 80 mg.

Ziprasidon unterliegt nach oraler Anwendung einem extensiven Metabolismus, lediglich eine kleine Menge wird unverändert über den Urin (< 1 %) oder die Faeces (< 4 %) ausgeschieden. Die drei Hauptstoffwechselwege führen zur Bildung von vier primären zirkulierenden Metaboliten:

Benzisothiazolpiperazin-(BITP-)-Sulfoxid, BITP-Sulphon, Ziprasidon-Sulfoxid und S-Methyl-dihydroziprasidon. Der Anteil von unverändertem Ziprasidon an der Gesamtsubstanz im Serum beträgt ungefähr 44 %.

Eine In-vivo-Studie lässt vermuten, dass die Umwandlung in S-Methyl-dihydroziprasidon den hauptsächlichen Metabolisierungsweg von Ziprasidon darstellt. In-vitro-Studien zeigen, dass dieser Metabolit durch eine durch Aldehydoxidase katalysierte Reduktion mit anschließender S-Methylierung gebildet wird. Eine oxidative Metabolisierung, die im Wesentlichen über CYP3A4 unter möglicher Beteiligung von CYP1A2 verläuft, ist ebenfalls beteiligt.

Bei In-vitro-Untersuchungen zeigen Ziprasidon, S-Methyl-dihydroziprasidon und Ziprasidonsulfoxid Effekte, die auf eine QT_c-verlängernde Wirkung hindeuten könnten. Die Elimination von S-Methyl-

dihydroziprasidon erfolgt im Wesentlichen über die Faeces durch biliäre Sekretion und zu einem geringeren Anteil über einen durch CYP3A4 katalysierten Metabolismus. Ziprasidonsulfoxid wird mittels renaler Sekretion und sekundärer Verstoffwechselung durch CYP3A4 ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Pharmakokinetische Screening-Untersuchungen bei Patienten zeigten keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

Es wurden keine klinisch bedeutsamen alters- oder geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet. Nach Berücksichtigung des unterschiedlichen Körpergewichts war die Pharmakokinetik von Ziprasidon bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren vergleichbar mit der bei erwachsenen Patienten.

In Übereinstimmung mit der Tatsache, dass die renale Clearance nur sehr wenig zur Gesamtklearance beiträgt, wurde bei Patienten mit unterschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion kein progressiver Anstieg der Belastung mit Ziprasidon vermerkt. Die Belastung bei Personen mit leichter (Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min), mäßiggradiger (Kreatininclearance 10 bis 29 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (dialysepflichtig) betrug 146 %, 87 % und 75 % von der bei gesunden Personen (Kreatininclearance > 70 ml/min) unter oraler Anwendung von 20 mg zweimal täglich über 7 Tage. Es ist nicht bekannt, ob die Serumkonzentrationen der Metaboliten bei diesen Patienten erhöht sind.

Bei leichter bis mäßiggradiger Einschränkung der Leberfunktion (Child Pugh A oder B), verursacht durch eine Zirrhose, waren die Plasmakonzentrationen nach oraler Anwendung 30 % höher und die terminale Halbwertszeit etwa 2 Stunden länger als bei normalen Patienten. Über die Auswirkung einer Lebererkrankung auf die Serumkonzentrationen der Metaboliten liegen keine Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten zur Sicherheit keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen zeigte Ziprasidon keine Hinweise auf Teratogenität. Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität und reduziertes Geburtsgewicht wurden unter Dosierungen beobachtet, die bei den Muttertieren toxische Effekte, wie beispielsweise eine verminderte Gewichtszunahme, verursachten. Bei Plasmakonzentrationen im Muttertier, die extrapoliert mit denen vergleichbar waren, die als Maximalkonzentrationen bei therapeutischen Dosierungen beim Menschen auftreten, kam es zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit und verzögerter funktioneller Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine, Titandioxid (E171), Natriumlaurylsulfat (Ph.Eur.), Indigocarmin (E132) (nur in Hartkapseln mit 20 mg, 40 mg, 80 mg)

Drucktinte

Schellack, Ethanol 99 %, Propan-2-ol, Butan-1-ol, Propylenglycol, gereinigtes Wasser, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, Eisen-(II, III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Blisterpackungen aus Aluminium-PVC/PA-Aluminiumfolie, Packungen mit 30 (N2) oder 100 (N3) Hartkapseln.
Klinikpackungen mit 56 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Import, Umpackung und Vertrieb:

docpharm Arzneimittelvertrieb GmbH & Co. KGaA

Greschbachstr. 7, D-76229 Karlsruhe

Tel.: 0721 790 709 0, Fax: 0721 790 709 16, e-mail: info@docpharm.de

Mitvertreiber

ADL Pharma GmbH

Borsigstr. 3

D - 71263 Weil der Stadt

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ZELDOX 20 mg Hartkapseln: 82049.00.00

ZELDOX 40 mg Hartkapseln: 82050.00.00

ZELDOX 60 mg Hartkapseln: 82051.00.00

ZELDOX 80 mg Hartkapseln: 82052.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

ZELDOX 20 mg Hartkapseln: 15. September 2010

ZELDOX 40 mg Hartkapseln: 15. September 2010

ZELDOX 60 mg Hartkapseln: 16. September 2010

ZELDOX 80 mg Hartkapseln: 16. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.