

# Zipsilan® 20 mg/- 40 mg/- 60 mg/- 80 mg Hartkapseln

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEI-MITTELS

Zipsilan® 20 mg Hartkapseln  
Zipsilan® 40 mg Hartkapseln  
Zipsilan® 60 mg Hartkapseln  
Zipsilan® 80 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### *Zipsilan 20 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Ziprasidon als Ziprasidonsulfat (1:1) x H<sub>2</sub>O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 57,43 mg Lactose.

### *Zipsilan 40 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 40 mg Ziprasidon als Ziprasidonsulfat (1:1) x H<sub>2</sub>O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 114,86 mg Lactose.

### *Zipsilan 60 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 60 mg Ziprasidon als Ziprasidonsulfat (1:1) x H<sub>2</sub>O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 172,3 mg Lactose.

### *Zipsilan 80 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 80 mg Ziprasidon als Ziprasidonsulfat (1:1) x H<sub>2</sub>O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 229,73 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

### *Zipsilan 20 mg Hartkapseln*

Das Kapseloberteil ist lindgrün und das Kapselunterteil weiß. Die Kapsel enthält ein leicht rosafarbenes bis bräunliches Pulver.

### *Zipsilan 40 mg Hartkapseln*

Das Kapseloberteil ist dunkelgrün und das Kapselunterteil lindgrün. Die Kapsel enthält ein leicht rosafarbenes bis bräunliches Pulver.

### *Zipsilan 60 mg Hartkapseln*

Das Kapseloberteil ist dunkelgrün und das Kapselunterteil weiß. Die Kapsel enthält ein leicht rosafarbenes bis bräunliches Pulver.

### *Zipsilan 80 mg Hartkapseln*

Das Kapseloberteil ist lindgrün und das Kapselunterteil weiß. Die Kapsel enthält ein leicht rosafarbenes bis bräunliches Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ziprasidon wird zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen angewendet.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### *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.

Es ist von besonderer Wichtigkeit, dass die Höchstdosis auf keinen Fall überschritten werden darf, 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 sollte 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.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte 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  $\geq 45$  kg 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  $\geq 45$  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  $\geq 45$  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 und 5.1).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollten mit Nahrung eingenommen und im Ganzen geschluckt werden, ohne sie vorher zu kauen, zu zerkleinern oder zu öffnen, da dies die Aufnahme des Arzneimittels beeinträchtigen kann.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten 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,

## Zipasilan® 20 mg/- 40 mg/- 60 mg/- 80 mg Hartkapseln

Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, 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 daher 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 QTc-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 Sicherheit und Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie sind nicht erwiesen.

#### 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.

#### Schwere Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ziprasidon wurden Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. DRESS tritt in einer Kombination von mindestens drei nachfolgender Symptome auf: Hautreaktion (wie Ausschlag oder exfoliative Dermatitis), Eosinophilie, Fieber, Lymphadenopathie und mindestens einer systemischen Komplikation wie Hepatitis, Nephritis, Pneumonitis, Myokarditis oder Perikarditis.

Unter der Anwendung von Ziprasidon wurde über andere schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson Syndrom berichtet.

Schwere Hautreaktionen sind manchmal lebensbedrohlich. Ziprasidon ist abzusetzen, wenn schwere Hautreaktionen auftreten.

#### 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.

#### Stürze

Ziprasidon kann Somnolenz, Schwindel, orthostatische Hypotonie und Gangstörung verursachen, welche zu Stürzen führen können. Patienten mit höherem Risiko müssen mit Vorsicht behandelt werden und eine geringere Initialdosis ist in Betracht zu ziehen (z. B. ältere oder geschwächte Patienten) (siehe Abschnitt 4.2).

#### 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 sollte daher muss Ziprasidon mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

#### Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen bei Personen mit Demenz

In randomisierten, placebokontrollierten 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 und/oder möglicherweise ein leicht erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse aufweisen. Zur Abschätzung einer genauen Größe des Risikopotenzials reichen die Daten jedoch nicht aus. Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

Ziprasidon 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.

#### Priapismus

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Ziprasidon, sind Fälle von Priapismus berichtet worden. Wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln scheint dieses unerwünschte Ereignis nicht dosisabhängig und auch nicht abhängig von der Behandlungsdauer zu sein.

#### Hyperprolaktinämie

Wie bei anderen Arzneimitteln, die antagonistisch auf Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren wirken, kann Ziprasidon den Prolaktinspiegel erhöhen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Stoffen, die die Prolaktinspiegel erhöhen, sind Beeinträchtigungen wie Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Gynäkomastie und Impotenz berichtet worden. Langanhaltende Hyperprolaktinämie kann, sofern von Hypogonadismus begleitet, zu einer verringerten Knochendichte führen.

# Zipasilan® 20 mg/- 40 mg/- 60 mg/- 80 mg Hartkapseln

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Lactosehaltige Arzneimittel</b><br/>Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zipasilan nicht einnehmen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>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. In kontrollierten klinischen Studien zeigte die gleichzeitige Anwendung von Ziprasidon und Lithium im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Ziprasidon jedoch kein erhöhtes klinisches Risiko.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Nahrungsaufnahme beeinflusste die Pharmakokinetik von Ziprasidon nicht in klinisch signifikantem Ausmaß.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</b><br/>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, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).</p> | <p>Es gibt nur begrenzte Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit dem Stimmungsstabilisierer Carbamazepin.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Serotonerge Arzneimittel</b><br/>In Einzelfällen trat bei der therapeutischen Anwendung von Ziprasidon in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie den SSRI vorübergehend das so genannte Serotonin-Syndrom auf (siehe Abschnitt 4.8). Kennzeichen dieses Serotonin-Syndroms sind unter anderem Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Diarrhoe.</p>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Kinder und Jugendliche</b><br/>Es wurden keine Studien zur Interaktion von Ziprasidon mit anderen Arzneimitteln bei Kindern durchgeführt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ziprasidon und Valproat ist aufgrund des Fehlens gemeinsamer Abbaupfade der beiden Arzneimittel unwahrscheinlich. In einer Studie an Patienten, die gleichzeitig Ziprasidon und Valproat erhielten, zeigte sich, dass die mittlere Valproatkonzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs lag, der sich im Vergleich bei einer Gabe von Valproat und Placebo zeigte.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><b>Proteinbindung</b><br/>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.</p>                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Zentralnervös wirksame Arzneimittel/Alkohol</b><br/>Angesichts der primären Wirkung von Ziprasidon muss bei der Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und mit Alkohol Vorsicht walten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>Einfluss anderer Arzneimittel auf Ziprasidon</b><br/>Der CYP3A4-Hemmstoff Ketoconazol (400 mg/Tag), der auch P-GP hemmt, erhöhte die Serumkonzentration von Ziprasidon um &lt;40 %. Die Serumspiegel von S-Methyl-dihydroziprasidon und Ziprasidonsulfoxid waren zur erwarteten T<sub>max</sub> von Ziprasidon um 55 % bzw. 8 % erhöht. Es wurde keine zusätzliche Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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. <i>In-vitro</i>-Daten sowie Daten aus Studien an Tieren weisen darauf hin, dass Ziprasidon ein Substrat des P-Glykoproteins (P-GP) ist. Die <i>In-vivo</i>-Bedeutung beim Menschen ist weiterhin unbekannt. Da Ziprasidon ein CYP3A4-Substrat ist und die Induktion von CYP3A4 und P-GP in Zusammenhang steht, könnte eine gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4- und P-GP-Induktoren wie Carbamazepin, Rifampicin und Johanniskraut die Plasmakonzentration von Ziprasidon erniedrigen.</p> | <p><b>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</b><br/>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).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Einfluss von Ziprasidon auf andere Arzneimittel</b><br/>Eine <i>In-vivo</i>-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. <i>In-vitro</i>-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.</p>                                                                                                           | <p>Bei gleichzeitiger Behandlung mit 2-mal täglich 200 mg Carbamazepin über 21 Tage verringerte sich die Ziprasidon-Belastung um rund 35 %.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><b>Schwangerschaft</b><br/>Es liegen keine Studien bei schwangeren Frauen vor. 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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Orale Kontrazeptiva - Die Anwendung von Ziprasidon verursachte keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Östrogen- (Ethinylestradiol, ein CYP3A4-Substrat) oder Progesteronderivaten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Antazida - Die wiederholte Anwendung von aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida oder Cimetidin nach</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Antipsychotika-Klasseneffekt</b><br/>Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Ziprasidon) exponiert waren, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden. Zipasilan darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist</p> |

## Zipsilan® 20 mg/- 40 mg/- 60 mg/- 80 mg Hartkapseln

unbedingt notwendig. Sollte eine Unterbrechung während der Schwangerschaft notwendig werden, ist diese nicht abrupt einzuleiten.

### Stillzeit

Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien bei stillenden Frauen vor. Ein Einzelfallbericht zeigte, dass Ziprasidon in der Muttermilch nachweisbar war. Patientinnen muss geraten werden, nicht zu stillen, wenn sie Ziprasidon erhalten. Falls die Behandlung unumgänglich ist, muss abgestellt werden.

### Fertilität

Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien zu Frauen und Männern mit Exposition gegenüber Ziprasidon vor.

Empfängnisverhütung – gebärfähigen Frauen, die Ziprasidon erhalten, muss

geraten werden, ein geeignetes Verhütungsmittel anzuwenden.

### 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 Arzneimittelnebenwirkungen bei schizophrenen Patienten waren in klinischen Studien Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen und Agitiertheit. Bei Patienten mit bipolarer Manie waren die häufigsten Arzneimittelnebenwirkungen in

klinischen Studien Sedierung, Kopfschmerzen und Somnolenz.

Die folgende Tabelle enthält Arzneimittelnebenwirkungen basierend auf kontrollierten Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie.

Alle Arzneimittelnebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

| Systemorganklasse                            | Sehr häufig<br>$\geq 1/10$ | Häufig<br>$\geq 1/100$ bis $< 1/10$                                                                                                          | Gelegentlich<br>$\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$                                                                                                                                           | Selten<br>$\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$                                     | Nicht bekannt<br>(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|----------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems                |                            |                                                                                                                                              | Überempfindlichkeit                                                                                                                                                                     | Anaphylaktische Reaktion                                                        |                                                                                     |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen      |                            | Rhinitis                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                         |                                                                                 |                                                                                     |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems |                            |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                         | Lymphopenie, Eosinophilie                                                       |                                                                                     |
| Endokrine Erkrankungen                       |                            |                                                                                                                                              | Hyperprolaktinämie                                                                                                                                                                      |                                                                                 |                                                                                     |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen        |                            |                                                                                                                                              | Gesteigerter Appetit                                                                                                                                                                    | Hypokalzämie                                                                    |                                                                                     |
| Psychiatrische Erkrankungen                  | Schlaflosigkeit            | Manie, Agitiertheit, Angst, Unruhe                                                                                                           | Panikattacken, Alpträume, Nervosität, depressive Verstimmung, verminderte Libido                                                                                                        | Hypomanie, Bradyphrenie, Anorgasmie, flacher Affekt                             |                                                                                     |
| Erkrankungen des Nervensystems               | Somnolenz, Kopfschmerzen   | Dystonie, extrapyramidale Störungen, Parkinsonismus, Spätdyskinesien, Dyskinesien, Hypertonie, Akathisie, Tremor, Schwindelgefühl, Sedierung | Synkope, Grand-Mal-Anfall, Ataxie, Akinesie, Syndrom der ruhelosen Beine, Gangstörung, Sabbern, Parästhesie, Hypoästhesie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypersomnie, Lethargie | Malignes neuroleptisches Syndrom, Serotonin-Syndrom, Gesichtsasymmetrie, Parese |                                                                                     |
| Augenerkrankungen                            |                            | Verschwommenes Sehen, Sehstörungen                                                                                                           | Okulogyre Krise, Photophobie, trockene Augen                                                                                                                                            | Amblyopie, Augenjucken                                                          |                                                                                     |

## Zipsilan® 20 mg/- 40 mg/- 60 mg/- 80 mg Hartkapseln

|                                                              |  |                                                                                       |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                 |                |
|--------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                     |  |                                                                                       | Schwindel, Tinnitus, Ohrenschmerzen                                                                         |                                                                                                                                                                                                 |                |
| Herzerkrankungen                                             |  | Tachykardie                                                                           | Palpitationen                                                                                               | Torsade de pointes                                                                                                                                                                              |                |
| Gefäßerkrankungen                                            |  | Hypertonie                                                                            | Hypertensive Krise, orthostatische Hypotonie, Hypotonie                                                     | Systolische Hypertonie, diastolische Hypertonie, Blutdruckschwankungen                                                                                                                          | Venöse Embolie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   |  |                                                                                       | Engegefühl im Hals, Dyspnoe, oropharyngeale Schmerzen                                                       | Laryngospasmus, Schluckauf                                                                                                                                                                      |                |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      |  | Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung, Speichelfluss, Mundtrockenheit, Dyspepsie | Dysphagie, Gastritis, gastroösophagealer Reflux, abdominale Beschwerden, Erkrankung der Zunge, Flatulenz    | Dünner Stuhl                                                                                                                                                                                    |                |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           |  | Ausschlag                                                                             | Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag, Akne, Alopezie                                                        | Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Psoriasis, Angio-ödem, allergische Dermatitis, Gesichtsschwellung, Erythem, papulöser Ausschlag, Hautreizungen |                |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       |  | Muskelrigidität                                                                       | Torticollis, Muskelspasmen, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Beschwerden, Gelenksteifigkeit | Trismus                                                                                                                                                                                         |                |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         |  |                                                                                       | Harninkontinenz, Dysurie                                                                                    | Harnretention, Enuresis                                                                                                                                                                         |                |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen      |  |                                                                                       |                                                                                                             | Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen                                                                                                                                                     |                |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        |  | Störung der sexuellen Erregung beim Mann                                              | Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Amenorrhoe                                                                      | Priapismus, gesteigerte Erektionen, erektile Dysfunktion                                                                                                                                        |                |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |  | Fieber, Schmerz, Asthenie, Müdigkeit                                                  | Brustkorbbeschwerden, Durst                                                                                 | Hitzegefühl                                                                                                                                                                                     |                |
| Untersuchungen                                               |  | Gewichtsverlust, Gewichtszunahme                                                      | Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG, pathologischer Leberfunktionstest                                   | Anstieg des Lactatdehydrogenase-Blutwerts (LDH)                                                                                                                                                 |                |

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 msec 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 QTc-Intervalls auf mehr als 500 msec 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

## Zipasilan® 20 mg/- 40 mg/- 60 mg/- 80 mg Hartkapseln

oder Vergrößerung der Brustdrüsen) waren darüber hinaus selten.

### Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten Studien zu bipolaren Störungen (Altersgruppe: 10 bis 17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit über 10 %) Sedierung, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, verminderter Appetit und extrapyramidales Syndrom. In einer placebokontrollierten Studie zu Schizophrenie (Altersgruppe: 13-17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit über 10 %) Schläfrigkeit und extrapyramidales Syndrom. Das Sicherheitsprofil von Ziprasidon bei Kindern und Jugendlichen war im Allgemeinen ähnlich wie das Profil bei Erwachsenen. In pädiatrischen Studien wurde jedoch eine hohe Inzidenz von Sedierung und Schläfrigkeit beobachtet.

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 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 Verlängerung des QTc-Intervalls 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 sollte 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; Indol-Derivate  
ATC Code: N05AE04

#### Wirkmechanismus

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

Ziprasidon zeigt eine mäßig ausgeprägte Affinität zu neuronalen Serotonin- und Noradrenalintransportern und eine mäßiggradige Affinität für Histamin-H<sub>1</sub>- und Alpha<sub>1</sub>-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinischen M<sub>1</sub>-Rezeptoren.

Ziprasidon hat sich als Antagonist sowohl an Serotonin-Typ-2A-(5HT<sub>2A</sub>)- als auch an Dopamin-Typ-2(D<sub>2</sub>)-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<sub>2C</sub>- und 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren, als potenter Agonist an 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und hemmt die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### 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-Wirkungs-Beziehung. 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 placebokontrollierten Studie über ein Jahr wurde bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten ein Gewichtsverlust von 1 bis 3 kg und bei den mit Placebo behandelten Patienten von 3 kg 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 QTc-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 placebokontrollierten

## Zipsilan® 20 mg/- 40 mg/- 60 mg/- 80 mg Hartkapseln

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 Bipolar-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 koprimäre 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.

Es gibt keine klinischen Langzeitstudien an erwachsenen Patienten zur Untersuchung der Wirksamkeit von Ziprasidon zur Prophylaxe wiederauftretender manisch/depressiver Symptome.

### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit Bipolar-I-Störungen wurde in einer vierwöchigen, placebokontrollierten 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  $\geq 17$  aufwiesen. In dieser doppelblinden, placebokontrollierten 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 Placebo 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 Zioldosis 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 aufgeteilt. 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 Placebo 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.

### *Bipolare Manie*

Die Sicherheit von Ziprasidon wurde bei 237 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 Placebo behandelten Patienten im Hinblick auf Änderungen des Mittelwertes gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Nüchternzucker, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin oder den Triglyzeridwerten.

Die Wirksamkeit von Ziprasidon zur Behandlung von Bipolar-I-Störungen wurde in einer Studie nach Markteinführung bei Kindern und Jugendlichen (n = 171 [Sicherheitspopulation]; n = 168 [ITT-Population]) untersucht, die zu Studienbeginn die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-I-Störung erfüllten (manisch oder gemischt). In der Studie wurde flexibel dosiertes, oral verabreichtes Ziprasidon (80 bis 160 mg/Tag [40 bis 80 mg zweimal täglich] bei Patienten mit einem Gewicht von 45 kg und mehr; 40 bis 80 mg/Tag [20 bis 40 mg zweimal täglich] bei Patienten mit einem Gewicht von unter 45 kg) über einen Zeitraum von 4 Wochen mit Placebo verglichen. Die Studie zeigte, dass Ziprasidon Placebo im Hinblick auf den Y-MRS-Gesamtwert hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert bis zur Woche 4 überlegen war. In der Studie wurden zwischen mit Ziprasidon und mit Placebo behandelten Patienten keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf Änderungen des Mittelwertes gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Nüchternblutzucker, Gesamtcholesterin,

LDL-Cholesterin oder den Triglyzeridwerten festgestellt.

Es gibt keine klinischen Langzeit-Doppelblindstudien, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ziprasidon bei Kindern und Jugendlichen untersuchen.

Es gibt keine klinischen Langzeitstudien bei Kindern und Jugendlichen zur Untersuchung der Wirksamkeit von Ziprasidon zur Prophylaxe wiederauftretender manisch-depressiver Symptome.

### *Schizophrenie*

Das pädiatrische Studienprogramm zu Schizophrenie bestand aus einer kurzen, 6-wöchigen, placebokontrollierten Studie gefolgt von einer 26-wöchigen, offenen Verlängerungsstudie zur Erhebung von Informationen über die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von oral verabreichtem Ziprasidon (zweimal täglich 40 - 80 mg zusammen mit einer Mahlzeit) bei einer langfristigen Anwendung bei jugendlichen Teilnehmern zwischen 13 und 17 Jahren (jeweils einschließlich) mit Schizophrenie. Die pädiatrische Studie zu Ziprasidon bei Schizophrenie wurde aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet (siehe Abschnitt 4.2).

## 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.

### *Biotransformation 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

# Zipsilan® 20 mg/- 40 mg/- 60 mg/- 80 mg Hartkapseln

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. Ziprasidon wird überwiegend über drei Hauptstoffwechselwege metabolisiert, die zur Bildung von vier primären zirkulierenden Metaboliten: Benzisothiazolpiperazin(BITP-)-Sulfoxid, BITP-Sulphon, Ziprasidon-Sulfoxid und S-Methyl-dihydroziprasidon führen. Der Anteil von unverändertem Ziprasidon an der Gesamtsubstanz im Serum beträgt ungefähr 44 %.

Ziprasidon wird vorwiegend auf zwei Wegen metabolisiert: Durch Reduktion und Methylierung zur Generierung von S-Methyl-dihydroziprasidon, was für ungefähr zwei Drittel der Metabolisierung verantwortlich ist, oder durch oxidative Metabolisierung, was das verbleibende Drittel ausmacht. In-vitro –Studien mit subzellulären Fraktionen menschlicher Leber weisen darauf hin, dass S-Methyl-dihydro-ziprasidon in zwei Schritten generiert wird. Aus diesen Studien geht hervor, dass der erste Schritt vorwiegend durch die chemische Reduktion durch Glutathion sowie die enzymatische Reduktion durch Aldehydoxidase vermittelt wird. Der zweite Schritt besteht in der durch Thiolmethyltransferase vermittelten Methylierung. In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4 das wichtigste Cytochrom-P450-Enzym ist, welches die oxidative Metabolisierung von Ziprasidon katalysiert, wobei eine geringfügige Beteiligung von CYP1A2 möglich ist.

-Bei In-vitro-Untersuchungen zeigen Ziprasidon, S-Methyl-dihydroziprasidon und Ziprasidonsulfoxid Effekte, die auf eine QTc-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 Gesamtklärance 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 der Nachkommen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Lactose-Monohydrat  
Povidon (K-25)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

## Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin (E132)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC-Al): 30 und 100 Hartkapseln pro Faltschachtel (10 Hartkapseln pro Blisterpackung).

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 5  
27472 Cuxhaven  
Deutschland  
Tel.: (04721) 606-0  
Fax: (04721) 606-333  
Email: info@tad.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Zipsilan 20 mg Hartkapseln*  
84478.00.00

*Zipsilan 40 mg Hartkapseln*  
84479.00.00

*Zipsilan 60 mg Hartkapseln*  
84480.00.00

*Zipsilan 80 mg Hartkapseln*  
84481.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. August 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig