

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ziprasidon Aurobindo 20 mg Hartkapseln
Ziprasidon Aurobindo 40 mg Hartkapseln
Ziprasidon Aurobindo 60 mg Hartkapseln
Ziprasidon Aurobindo 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ziprasidon Aurobindo 20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat (Ph.Eur.), entsprechend 20 mg Ziprasidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 56,363 mg Lactose-Monohydrat.

Ziprasidon Aurobindo 40 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat (Ph.Eur.), entsprechend 40 mg Ziprasidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 112,726 mg Lactose-Monohydrat.

Ziprasidon Aurobindo 60 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat (Ph.Eur.), entsprechend 60 mg Ziprasidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 169,088 mg Lactose-Monohydrat.

Ziprasidon Aurobindo 80 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat (Ph.Eur.), entsprechend 80 mg Ziprasidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 225,451 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Ziprasidon Aurobindo 20 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln, Größe 5, mit blauem, undurchsichtigem Kapseloberteil mit der Aufschrift „F“ in schwarzer Tinte und grauweißem, undurchsichtigem Kapselunterteil mit der Aufschrift „26“ in schwarzer Tinte, gefüllt mit cremefarbenem bis leicht rosa gefärbtem körnigem Pulver.

Ziprasidon Aurobindo 40 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln, Größe 3, mit blauem, undurchsichtigem Kapseloberteil mit der Aufschrift „F“ in schwarzer Tinte und blauem, undurchsichtigem Kapselunterteil mit der Aufschrift „38“ in schwarzer Tinte, gefüllt mit cremefarbenem bis leicht rosa gefärbtem körnigem Pulver.

Ziprasidon Aurobindo 60 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln, Größe 2, mit grauweißem, undurchsichtigem Kapseloberteil mit der Aufschrift „F“ in schwarzer Tinte und grauweißem, undurchsichtigem

Kapselunterteil mit der Aufschrift „39“ in schwarzer Tinte, gefüllt mit cremefarbenem bis leicht rosa gefärbtem körnigem Pulver.

Ziprasidon Aurobindo 80 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln, Größe 1, mit blauem, undurchsichtigem Kapseloberteil mit der Aufschrift „X“ in schwarzer Tinte und grauweißem, undurchsichtigem Kapselunterteil mit der Aufschrift „66“ in schwarzer Tinte, gefüllt mit cremefarbenem bis leicht rosa gefärbtem körnigem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziprasidon ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.

Ziprasidon ist bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit bipolarer Störung zur Behandlung von mäßig schweren manischen oder gemischten Episoden indiziert (die Prävention von Episoden bei bipolarer Störung ist nicht nachgewiesen – siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis zur Akutbehandlung von Schizophrenie und bipolaren Manie beträgt 40 mg zweimal täglich zu einer Mahlzeit. Die tägliche Dosis kann anschließend je nach klinischem Zustand des jeweiligen Patienten auf maximal 80 mg zweimal täglich erhöht werden. Falls erforderlich, kann die höchste empfohlene Dosis bereits am dritten Behandlungstag erreicht werden.

Es ist von besonderer Wichtigkeit, dass die Höchstdosis auf keinen Fall überschritten wird, da das Sicherheitsprofil für Dosen über 160 mg/Tag nicht nachgewiesen wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Als Erhaltungsdosis zur Behandlung von Patienten mit Schizophrenie sollte die geringste wirksame Ziprasidon-Dosis verabreicht werden; in vielen Fällen kann bereits eine Dosis von 20 mg zweimal täglich ausreichend sein.

Ältere Patienten

Eine niedrigere Initialdosis ist nicht generell angezeigt, muss jedoch bei Patienten ab 65 Jahren 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 Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bipolare Störung:

Die empfohlene Dosis für die Akutbehandlung einer bipolaren Störung beträgt am ersten Tag bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren 20 mg als Einmaldosis zu einer Mahlzeit. Anschließend sollte Ziprasidon auf zwei Teildosen täglich verteilt jeweils zum Essen verabreicht werden. Im Verlauf von ein bis zwei Wochen sollte die Tagesdosis 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 weitere Dosierung sollte sich in Abhängigkeit vom jeweiligen klinischen Zustand bei Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg und mehr auf einen Bereich von 80 bis 160 mg/Tag oder bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 45 kg in einem Bereich von 40 bis 80 mg/Tag bewegen. In der klinischen Studie war eine asymmetrische Dosierung möglich, wobei die morgendlichen Dosen um 20 bzw. 40 mg unter den abendlichen Dosen liegen konnten (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Es ist sehr wichtig, dass die gewichtsabhängige Höchstdosis auf keinen Fall überschritten wird, da das Sicherheitsprofil für Dosen über der Höchstdosis (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:

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bekannte Verlängerung des QT-Intervalls
- Angeborenes Long-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, Moxifloxacin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Identifizierung von Patienten, bei denen eine 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 Abschnitte 4.8 und 5.1).

Ziprasidon darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 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 Beginn der Behandlung 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 mehr als 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 wurden 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.

Schwere Nebenwirkungen der Haut

Das Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde zusammen mit der Einnahme von Ziprasidon berichtet. DRESS besteht aus einer Kombination von drei oder mehreren der folgenden Symptome: Hautnebenwirkung (wie Hautausschlag oder exfoliative Dermatitis), Eosinophilie, Fieber, Lymphadenopathie und eine oder mehrere systemische Komplikationen, wie Hepatitis, Nephritis, Pneumonitis, Myokarditis und Perikarditis.

Andere schwere Nebenwirkungen der Haut, wie das Stevens-Johnson-Syndrom, wurden zusammen mit der Einnahme von Ziprasidon berichtet.

Schwere Nebenwirkungen der Haut verlaufen manchmal tödlich. Ziprasidon muss abgesetzt werden, wenn schwere Nebenwirkungen der Haut auftreten.

Tardive Dyskinesie

Es ist möglich, dass Ziprasidon nach Langzeitbehandlung Spätdiskinesien oder andere tardive extrapyramidale Syndrome auslöst. Patienten mit bipolarer Störung sind erfahrungsgemäß besonders anfällig für derartige Nebenwirkungen. Die Häufigkeit steigt mit der Behandlungsdauer und mit zunehmendem Alter an. Wenn Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, muss eine Dosisreduktion oder das 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 Anamnese ist Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen bei Demenzpatienten

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 Aurobindo 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 wurden, im Vergleich zu unbehandelten Personen ein leicht erhöhtes Mortalitätsrisiko und/oder möglicherweise ein leicht erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse aufweisen. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für eine genaue quantitative Abschätzung des Risikos vor. Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

Ziprasidon Aurobindo ist nicht für die 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

Ziprasidon kann ebenso wie andere Dopamin-D₂-Rezeptorantagonisten den Prolaktinspiegel erhöhen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Stoffen, die den Prolaktinspiegel erhöhen, sind Beeinträchtigungen wie Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Gynäkomastie und Impotenz berichtet worden. Langanhaltende Hyperprolaktinämie kann, sofern sie mit Hypogonadismus einhergeht, zu einer verringerten Knochendichte führen.

Ziprasidon Aurobindo enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ziprasidon Aurobindo nicht einnehmen.

Ziprasidon Aurobindo enthält Natrium

Ziprasidon Aurobindo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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. Dies gilt z.B. für Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxacin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).

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

Zentralnervös wirksame Arzneimittel/Alkohol

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

Einfluss von Ziprasidon auf andere Arzneimittel

Eine *In-vivo*-Studie mit Dextromethorphan führte bei Plasmakonzentrationen, die um 50 % unter denen lagen, die bei der Einnahme von zweimal täglich 40 mg Ziprasidon erreicht werden, zu keiner deutlichen 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 bewirkte keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Östrogen- (Ethinylestradiol, ein CYP3A4-Substrat) oder Progesteronderivaten.

Lithium

Die gleichzeitige Verabreichung von Ziprasidon hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lithium.

Da Ziprasidon und Lithium mit Veränderungen der kardialen Reizleitung einhergehen, kann die gleichzeitige Anwendung mit einem Risiko für pharmakodynamische Interaktionen, einschließlich Herzrhythmusstörungen, verbunden sein. In kontrollierten klinischen Studien wurde bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und Ziprasidon jedoch im Vergleich zu Ziprasidon allein kein erhöhtes klinisches Risiko gezeigt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Kombination mit dem Stimmungsstabilisierer Carbamazepin vor. Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ziprasidon und Valproat ist unwahrscheinlich, da diese beiden Wirkstoffe unterschiedlich metabolisiert werden. In einer klinischen Studie mit gleichzeitiger Therapie mit Ziprasidon und Valproat lagen die mittleren Konzentrationen von Valproat im Vergleich zu Valproat plus Placebo im therapeutischen Bereich.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ziprasidon

Der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg/Tag), der auch P-GP hemmt, erhöhte die Serumkonzentration von Ziprasidon um < 40 %. Die Serumspiegel von S-Methyldihydroziprasidon und Ziprasidonsulfoxid waren zum erwarteten Zeitpunkt $t_{\max}$ von Ziprasidon um 55 % bzw. 8 % erhöht. Es wurde keine zusätzliche Verlängerung des QT_c-Intervalls beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass die durch die gleichzeitige Gabe starker CYP3A4-Inhibitoren hervorgerufenen Veränderungen der

Pharmakokinetik klinisch von Bedeutung sind, so dass eine Dosisanpassung nicht notwendig ist. *In-vitro*-Daten sowie Daten aus Studien an Tieren weisen darauf hin, dass Ziprasidon ein Substrat des P-Glycoproteins (P-GP) sein könnte. Die *In-vivo*-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.

Die gleichzeitige Behandlung mit zweimal täglich 200 mg Carbamazepin über 21 Tage führte zur Verringerung der Ziprasidon-Belastung um r 35 %.

Antazida

Die wiederholte Anwendung von aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida oder von Cimetidin hat keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ziprasidon nach einer Mahlzeit.

Serotonerge Arzneimittel

In Einzelfällen war die therapeutische Anwendung von Ziprasidon in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie den SSRIs vorübergehend mit dem Auftreten eines Serotonin-Syndroms verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome des Serotonin-Syndroms sind unter anderem Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Diarrhoe.

Proteinbindung

Ziprasidon bindet sehr stark an Plasmaproteine. *In vitro* wurde die Plasmaproteinbindung von Ziprasidon durch Warfarin oder Propranolol (zwei Wirkstoffe mit starker Plasmaproteinbindung) nicht verändert. Umgekehrt veränderte auch Ziprasidon nicht die Bindung der genannten Arzneimittel in menschlichem Plasma. Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelinteraktionen mit Ziprasidon durch Verdrängungsreaktionen aus der Plasmaproteinbindung ist daher unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten unerwünschte 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. Da Erfahrungen beim Menschen nur in begrenztem Umfang vorliegen, wird die Verabreichung von Ziprasidon in der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der zu erwartende Nutzen für die Mutter wiegt das potenzielle Risiko für den Fötus auf.

Gemeinsame Klassenmerkmale der Antipsychotika

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Ziprasidon) exponiert sind, 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. Ziprasidon Aurobindo darf während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Falls ein Therapieabbruch während der Schwangerschaft erforderlich ist, sollte das Arzneimittel nicht abrupt abgesetzt werden.

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 eine Behandlung unumgänglich ist, muss abgestillt 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 sowie die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Patienten, die möglicherweise ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen werden, müssen darauf aufmerksam gemacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Orales Ziprasidon wurde in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) bei ca. 6.500 erwachsenen Patienten angewendet. Die häufigsten Nebenwirkungen 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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Systemorganklasse	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 $< 1/1.000$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion	

Immunsystem					
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, Albträume, 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, Gesichtssymmetrie, Parese	
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, Sehstörungen	Okulogyre Krise, Photophobie, trockene Augen	Amblyopie, Augenjucken	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Tinnitus, Ohrenschmerzen		
Herzkrankungen		Tachykardie	Palpitationen	Torsade de pointes	
Gefäßkrankheiten		Hypertonie	Hypertensive	Systolische	Venöse

nkungen			Krise, orthostatische Hypotonie, Hypotonie	Hypertonie, diastolische Hypertonie, Blutdrucksch wankungen	Embolie
Erkrankung en der Atemwege, des Brustraums und Media- stinums			Engegefühl im Hals, Dyspnoe, oropharyngeal e Schmerzen	Laryngospas mus, Schluckauf	
Erkrankung en des Gastrointes tinaltrakts		Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung , Speichelflus s, Mundtrocke nheit, Dyspepsie	Dysphagie, Gastritis, gastroösopha- gealer Reflux, abdominale Beschwerden, Erkrankung der Zunge, Flatulenz	Dünner Stuhl	
Erkrankung en der Haut und des Unterhautz ellgewebes		Ausschlag	Urtikaria, makulopapulös er Ausschlag, Akne, Alopezie	Arzneimittle xanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS- Syndrom), Psoriasis, Angioödem, allergische Dermatitis, Gesichtssch wellung, Erythem, papulöser Ausschlag, Hautreizunge n	
Skelettmus kulatur-, Bindegewe bs- und Knochener krankunge n		Muskelrigidi tät	Torticollis, Muskelspasme n, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelett ale Beschwerden, Gelenksteifigk eit	Trismus	
Erkrankung en der Nieren und Harnwege			Harninkontinen z, Dysurie	Harn- retention, Enuresis	
Schwanger				Arzneimittle	

schaft, Wochenbet t und perinatale Erkrankung en				ntzugssyndro m des Neugeborene n	
Erkrankung en der Geschlecht sorgane und der Brustdrüse		Störung der sexuellen Erregung beim Mann	Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Amenorrhoe	Priapismus, gesteigerte Erektionen, erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankung en und Beschwerd en am Verabreich ungsort		Fieber, Schmerz, Asthenie, Müdigkeit	Brustkorbbesc hwerden, Durst	Hitzegefühl	
Untersuchu ngen		Gewichtsve rlust, Gewichtszu nahme	Verlängerung des QTc- Intervalls im EKG, pathologischer Leberfunktions test	Anstieg des Lactatdehydr ogenase- Blutwerts (LDH)	

In Kurz- und Langzeitstudien mit Ziprasidon zur Behandlung von Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Manie traten tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie gelegentlich, d.h. 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 zur Schizophrenie wurde in 12,3 % (976 von 7941) der EKGs von Ziprasidon-behandelten Patienten und 7,5 % (73 von 975) der EKGs von Placebo-behandelten Patienten eine Zunahme um 30 bis 60 Millisekunden festgestellt. Eine Verlängerung um mehr als 60 Millisekunden wurde in 1,6 % (128 von 7941) der EKGs von Ziprasidon-behandelten und 1,2 % (12 von 975) der EKGs von Placebo-behandelten Patienten beobachtet. Eine Verlängerung des QT_c-Intervalls auf mehr als 500 Millisekunden trat bei 3 von insgesamt 3266 Ziprasidon-behandelten Patienten (0,1 %) und 1 von insgesamt 538 Patienten (0,2 %) der Placebogruppe auf. Ähnliche Ergebnisse wurden in klinischen Studien mit Patienten beobachtet, die an einer bipolaren Manie litten.

In Langzeitstudien zur Erhaltungstherapie bei Schizophrenie waren die Prolaktinspiegel bei Patienten, die mit Ziprasidon behandelt wurden, gelegentlich erhöht, in den meisten Fällen normalisierten sich die Werte jedoch, ohne dass die Therapie abgebrochen werden musste. Zudem waren mögliche klinische Auswirkungen (wie z.B. Gynäkomastie oder Brustvergrößerung) selten.

Kinder und Jugendliche mit bipolaren Störungen sowie Jugendliche mit Schizophrenie
In einer placebokontrollierten Studie zu bipolaren Störungen (Altersgruppe: 10 bis 17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit über 10 %) Sedierung, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Schwindel.

In einer placebokontrollierten Studie zu Schizophrenie (Altersgruppe: 13 bis 17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit über 10 %) Schläfrigkeit und extrapyramidale Störungen. Häufigkeit, Ausprägung und Schweregrad der Nebenwirkungen waren bei diesen Patienten im Allgemeinen vergleichbar mit denen, die bei mit Ziprasidon behandelten Erwachsenen mit bipolaren Störungen oder Schizophrenie aufgetreten sind.

In pädiatrischen Studien zu bipolaren Störungen und Schizophrenie 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 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit Überdosierungen von Ziprasidon sind begrenzt. Die größte gesicherte auf einmal eingenommene Menge Ziprasidon beträgt 12.800 mg. In diesem Fall wurden extrapyramidale Symptome und eine QT_c-Verlängerung von 446 Millisekunden (ohne kardiale Folgeerscheinungen) berichtet. Generell sind die nach Überdosierung am häufigsten berichteten Symptome extrapyramidale Symptome, Somnolenz, Tremor und Ängstlichkeit.

Das mögliche Auftreten von Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder dystonen Reaktionen von Kopf und Hals nach Überdosierung kann bei induziertem Erbrechen ein Aspirationsrisiko darstellen. Mit der Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter muss unverzüglich begonnen werden. Dies sollte die Langzeit-EKG-Ableitung einschließen, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Ein spezifisches Antidot gegen Ziprasidon gibt es nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Indol-Derivate
ATC-Code: N05AE04.

Ziprasidon hat eine hohe Affinität für Dopamin-Typ-2-(D₂-)Rezeptoren und eine noch wesentlich höhere Affinität für Serotonin-Typ-2_A-(5HT_{2A}-)Rezeptoren. Mittels Positronemissionstomographie (PET) wurde nachgewiesen, dass 12 Stunden nach einer Einzeldosis von 40 mg Ziprasidon die Blockade der Serotonin-Typ-2_A-Rezeptoren mehr als 80 % und der D₂-Rezeptoren mehr als 50 % betrug. Ziprasidon bindet mit gleicher oder höherer Affinität als an D₂-Rezeptoren auch an Serotonin-5HT_{2C}-, 5HT_{1D}- und 5HT_{1A}-Rezeptoren. Es besitzt außerdem eine mäßige Affinität zu den neuronalen Serotonin- und Noradrenalin-Transportern. Für Histamin-H₁- und Alpha₁-Rezeptoren weist Ziprasidon ebenfalls eine mäßig ausgeprägte Affinität, für Muskarin-M₁-Rezeptoren dagegen eine vernachlässigbare Affinität auf.

Ziprasidon hat sich als Antagonist sowohl an den Serotonin-Typ-2A-(5HT_{2A}-) als auch an den Dopamin-Typ-2-(D₂-)-Rezeptoren erwiesen. Es wird angenommen, dass seine therapeutische Wirksamkeit zum Teil durch diese Kombination antagonistischer Wirkungen vermittelt wird. Ziprasidon ist darüber hinaus ein potenter Antagonist an den 5HT_{2C}- und 5HT_{1D}-Rezeptoren, ein potenter Agonist an den 5HT_{1A}-Rezeptoren und ein Inhibitor der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.

Weitere Informationen über klinische Prüfungen

Schizophrenie

In einer 52-wöchigen Studie konnte bei Patienten mit initialem Ansprechen auf die Behandlung mit Ziprasidon die klinische Besserung durch eine fortgesetzte Behandlung aufrechterhalten werden. Dabei ergab der Vergleich der Ziprasidon-Gruppen keinen eindeutigen Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. In dieser Studie, die Patienten sowohl mit positiven als auch negativen Symptomen einschloss, wurde die Wirksamkeit von Ziprasidon bei beiden Gruppen nachgewiesen.

Die Häufigkeit einer Gewichtszunahme, die in Kurzzeitstudien (4 bis 6 Wochen) zur Schizophrenie als unerwünschtes Ereignis registriert wurde, war gering und bei den Patienten unter Ziprasidon und Placebo identisch (0,4 % in beiden Gruppen). In einer placebokontrollierten Studie über ein Jahr wurde bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten ein Gewichtsverlust von 1 bis 3 kg (Medianwert) beobachtet, verglichen mit einem Verlust von 3 kg (Medianwert) bei den placebobehandelten Patienten.

In einer doppelblinden Vergleichsstudie zur Schizophrenie wurden metabolische Parameter, darunter Gewicht, Nüchterninsulinspiegel, Gesamtcholesterin und Triglyzeride sowie ein Insulinresistenz-(IR-)Index ermittelt. Bei keinem der Patienten, die Ziprasidon erhielten, wurden signifikante Veränderungen dieser metabolischen Parameter gegenüber den Ausgangswerten beobachtet.

Ergebnisse einer umfangreichen Sicherheitsstudie nach Markteinführung:

Um zu ermitteln, ob der Einfluss von Ziprasidon auf das QT_c-Intervall mit einem erhöhten Risiko für nicht suizidbedingte Mortalität verbunden ist, wurde nach der Zulassung eine randomisierte Studie mit 18.239 schizophrenen Patienten durchgeführt. Die Teilnehmer wurden 1 Jahr lang beobachtet. In dieser Studie, die im Setting der realen klinischen Praxis durchgeführt wurde, zeigte sich hinsichtlich der nicht suizidbedingten Gesamtmortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen unter Ziprasidon und unter Olanzapin (primärer Endpunkt). Die Studie ergab auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte Gesamtmortalität aller Ursachen, suizidbedingte Mortalität und Mortalität durch plötzlichen Tod keine Unterschiede, doch war die kardiovaskuläre Mortalität in der Ziprasidon-Gruppe numerisch höher, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der Ziprasidon-Gruppe wurde zudem eine statistisch signifikant höhere Inzidenz von Krankenhauseinweisungen aller Ursachen beobachtet, die vor allem durch die unterschiedliche Zahl von Krankenhauseinweisungen aufgrund psychiatrischer Erkrankungen bedingt war.

Bipolare Manie

Die Wirksamkeit von Ziprasidon bei Erwachsenen mit manischen Störungen wurde in zwei dreiwöchigen placebokontrollierten Doppelblindstudien mit Placebo und in einer 12-wöchigen Doppelblindstudie mit Haloperidol und Placebo verglichen. In diese Studien wurden ca. 850 Patienten eingeschlossen, die die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-I-Störung erfüllten und eine akute manische oder gemischte Episode mit oder ohne psychotische Symptome hatten. Zu Beginn der Studien hatten 49,7 %, 34,7 % bzw. 34,9 % der Patienten psychotische Symptome. Die Wirksamkeit wurde anhand der Mania Rating Scale (MRS) bewertet. Die CGI-S-Skala (Clinical Global Impression Severity Scale) diente in diesen Studien entweder als koprimäre oder als wichtigste

sekundäre Wirksamkeitsvariable. Die Behandlung mit Ziprasidon (40–80 mg zweimal täglich, durchschnittliche Tagesdosis 120 mg) führte beim letzten Studientermin (nach 3 Wochen) zu einer gegenüber Placebo statistisch signifikanten Verbesserung sowohl der MRS-Scores als auch der CGI-S-Scores. In der 12-wöchigen Studie bewirkte die Behandlung mit Haloperidol (durchschnittliche Tagesdosis 16 mg) im Vergleich zu Ziprasidon (durchschnittliche Tagesdosis 121 mg) eine signifikant stärkere Reduktion der MRS-Scores. Ziprasidon zeigte in Bezug auf den Anteil der Patienten, die von Woche 3 bis Woche 12 kontinuierlich auf die Behandlung ansprachen, eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit.

Die Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit Bipolar-I-Störung wurde in einer vierwöchigen, placebokontrollierten Studie (n = 237) mit stationären und ambulanten Patienten geprüft, die die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-I-Störung mit manischer oder gemischter Episode mit oder ohne psychotische Symptome erfüllten und einen Y-MRS-Ausgangswert von ≥ 17 hatten. In dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde flexibel dosiertes, orales Ziprasidon (Tagesdosis 80–160 mg (40–80 mg zweimal täglich) in zwei Teildosen bei Patienten mit ≥ 45 kg Gewicht und Tagesdosis von 40–80 mg (20–40 mg zweimal täglich) in zwei Teildosen bei Patienten mit < 45 kg Gewicht) mit Placebo verglichen. Ziprasidon wurde am ersten Tag als Einmaldosis von 20 mg verabreicht und die Dosis anschließend im Laufe von 1 bis 2 Wochen auf eine in zwei Teildosen verabreichte Zieldosis von 120 bis 160 mg/Tag bei Patienten mit ≥ 45 kg bzw. 60 bis 80 mg/Tag bei Patienten mit < 45 kg Körpergewicht auftitriert. Eine asymmetrische Dosierung mit morgendlichen Dosen, die um 20 bzw. 40 mg unter den abendlichen Dosierungen lagen, war zulässig. Ziprasidon war der Behandlung mit Placebo im Hinblick auf die Veränderung des Y-MRS-Gesamtscores zwischen Baseline und Woche 4 überlegen. Die mittleren Tagesdosen betrugen in dieser klinischen Studie 119 mg bei den Patienten mit ≥ 45 kg und 69 mg bei den Patienten mit < 45 kg Körpergewicht.

Pädiatrische Studien

Bipolare Manie

Die Sicherheit von Ziprasidon wurde bei 237 pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre), die an klinischen Studien der bipolaren Manie mit Mehrfachdosierungen teilnahmen, evaluiert. Insgesamt erhielten 31 pädiatrische Patienten mit Bipolar-I-Störung für mindestens 180 Tage orales Ziprasidon.

In einer vierwöchigen Studie mit pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit einer bipolaren Manie zeigten sich zwischen den mit Ziprasidon und den mit Placebo behandelten Patienten keine Unterschiede hinsichtlich der mittleren Veränderung von Körpergewicht, Nüchternzucker, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden gegenüber dem Ausgangswert.

Es gibt keine doppelt verblindeten klinischen Langzeitstudien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ziprasidon bei Kindern und Jugendlichen.

Ebenso gibt es keine klinischen Langzeitstudien zur präventiven Wirksamkeit von Ziprasidon gegen das erneute Auftreten manisch-depressiver Symptome.

Schizophrenie

Das pädiatrische Studienprogramm zu Schizophrenie bestand aus einer kurzen, 6-wöchigen, placebokontrollierten Studie (A1281134), gefolgt von einer 26-wöchigen, offenen Verlängerungsstudie (A1281135) 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 von Pfizer beendet (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Verabreichung multipler Ziprasidon-Dosen zum Essen werden die maximalen Serumkonzentrationen in der Regel 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 20-mg-Dosis beträgt bei Einnahme zum Essen 60 %. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Ziprasidon bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme um bis zu 100 % höher ist. Daher wird empfohlen, Ziprasidon zum Essen einzunehmen.

Verteilung:

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1,1 l/kg. Ziprasidon liegt im Serum zu mehr als 99 % an Protein gebunden vor.

Biotransformation und Elimination:

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

Zusammen mit Nahrung eingenommenes Ziprasidon hat über den gesamten therapeutischen Dosisbereich von zweimal täglich 40 bis 80 mg eine lineare Kinetik.

Ziprasidon wird nach oraler Anwendung extensiv metabolisiert. Nur eine geringe Menge wird unverändert über den Urin (< 1 %) oder die Faeces (< 4 %) ausgeschieden. Die Metabolisierung von Ziprasidon erfolgt vermutlich über drei Hauptstoffwechselwege. Dabei entstehen vier Hauptmetabolite, die in den Blutkreislauf gelangen: Benzisothiazolpiperazin-(BITP-)Sulfoxid, BITP-Sulphon, Ziprasidon-Sulfoxid und S-Methyl-dihydroziprasidon. Der Anteil von unverändertem Ziprasidon an der Gesamtheit der Wirkstoffprodukte 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-dihydroziprasidon 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.

Sowohl Ziprasidon und S-Methyl-dihydroziprasidon als auch Ziprasidonsulfoxid zeigten *in vitro* Eigenschaften, die auf eine QT_c-verlängernde Wirkung hinweisen. Die Elimination von S-Methyl-dihydroziprasidon erfolgt überwiegend über die Faeces durch biliäre Exkretion und zu einem geringeren Anteil über einen durch CYP3A4 katalysierten Metabolismus. Ziprasidonsulfoxid wird durch renale Exkretion und sekundär über einen durch CYP3A4-katalysierten Mechanismus ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Ein pharmakokinetisches Screening von Patienten ergab keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

Es wurden keine klinisch signifikanten alters- oder geschlechtsbedingten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Ziprasidon beobachtet. Die Pharmakokinetik von Ziprasidon bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren war nach Korrektur für das Körpergewicht mit der bei erwachsenen Patienten vergleichbar.

Bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen wurde kein progressiver Anstieg der Ziprasidonexposition verzeichnet, was im Einklang damit steht, dass die renale Clearance nur sehr wenig zur Gesamtclearance beiträgt. Die Exposition nach oraler Anwendung von 20 mg zweimal täglich für 7 Tage bei Patienten mit leichter (Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min), moderater (Kreatininclearance 10 bis 29 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (dialysepflichtig) betrug 146 %, 87 % und 75 % der Exposition bei gesunden Personen (Kreatininclearance > 70 ml/min). Es ist nicht bekannt, ob die Serumkonzentrationen der Metaboliten bei diesen Patienten erhöht sind.

Bei leichter bis moderater Einschränkung der Leberfunktion (Child Pugh A oder B), verursacht durch Zirrhose, waren die Serumkonzentrationen nach oraler Anwendung um 30 % höher und die terminale Halbwertszeit etwa 2 Stunden länger als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Über die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Serumkonzentrationen der Metabolite liegen keine Kenntnisse 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 an 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 hochgerechnet etwa mit den Maximalkonzentrationen beim Menschen nach therapeutischer Dosierung vergleichbar waren, war die perinatale Sterblichkeit erhöht und die funktionelle Entwicklung der Jungen verzögert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Ethylcellulose

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle:

Ziprasidon Aurobindo 20 mg, 40 mg und 80 mg Hartkapseln

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)
Natriumdodecylsulfat

Ziprasidon Aurobindo 60 mg Hartkapseln

Gelatine
Titandioxid (E171)
Natriumdodecylsulfat

Drucktinte:

Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ziprasidon Aurobindo ist in HDPE-Flaschen mit Polypropylenverschluss und Siliciumdioxid-Gel als Trockenmittel erhältlich.

Packungsgröße: 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ziprasidon Aurobindo 20 mg Hartkapseln: 88411.00.00

Ziprasidon Aurobindo 40 mg Hartkapseln: 88412.00.00

Ziprasidon Aurobindo 60 mg Hartkapseln: 88413.00.00

Ziprasidon Aurobindo 80 mg Hartkapseln: 88414.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 24.06.2013

Datum der letzten Verlängerungen der Zulassungen: 04.01.2018

10. STAND DER INFORMATION

09.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig