

# PRODUKTRESUMÉ

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ziprasidon Actavis 20 mg kapslar, hårda  
Ziprasidon Actavis 40 mg kapslar, hårda  
Ziprasidon Actavis 60 mg kapslar, hårda  
Ziprasidon Actavis 80 mg kapslar, hårda

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller ziprasidonhydroklorid motsvarande 20 mg ziprasidon.  
Varje hård kapsel innehåller ziprasidonhydroklorid motsvarande 40 mg ziprasidon.  
Varje hård kapsel innehåller ziprasidonhydroklorid motsvarande 60 mg ziprasidon.  
Varje hård kapsel innehåller ziprasidonhydroklorid motsvarande 80 mg ziprasidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

20 mg: Hård gelatinkapsel storlek 4, vit kapsel med blå topp.  
40 mg: Hård gelatinkapsel storlek 4, blå kapsel med blå topp.  
60 mg: Hård gelatinkapsel storlek 3, vit kapsel med vit topp.  
80 mg: Hård gelatinkapsel storlek 2, vit kapsel med blå topp.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ziprasidon Actavis är indicerat för behandling av vuxna patienter med schizofreni.

Ziprasidon Actavis är indicerat för behandling av maniska eller blandade episoder av moderat svårighetsgrad vid bipolär sjukdom hos vuxna och ungdomar mellan 10 och 17 år (prevention av bipolära episoder har inte fastställts, se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### Vuxna

Den rekommenderade dosen vid akut behandling av schizofreni och bipolär sjukdom är 40 mg ziprasidon två gånger dagligen i samband med måltid. Beroende på individuell klinisk status kan den dagliga dosen justeras upp till maximalt 80 mg två gånger dagligen. Vid behov kan

dosen ökas så att den maximalt rekommenderade dosen 80 mg två gånger dagligen nås redan på behandlingens tredje dag.

Det är särskilt viktigt att inte överskrida maximalt rekommenderad dos då säkerhetsprofilen vid doser över 160 mg/dag inte fastställts och ziprasidon kan orsaka en dosrelaterad förlängning av QT intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Vid underhållsbehandling av schizofreni bör patienten behandlas med lägsta effektiva dos av ziprasidon; i många fall kan 20 mg två gånger dagligen vara tillräckligt.

### Äldre

En lägre startdos rekommenderas inte rutinmässigt till patienter över 65 år, men bör övervägas när kliniska faktorer motiverar detta.

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Till patienter med leverinsufficiens bör en lägre dos övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Pediatrik population

#### *Bipolär sjukdom*

Rekommenderad startdos vid akut behandling av maniskt skov av bipolär sjukdom hos ungdomar (i åldern 10 till 17 år) är 20 mg en gång dagligen intaget i samband med måltid. Ziprasidon bör därefter ges två gånger dagligen i samband med måltid och bör inom 1–2 veckor titreras upp till en måldos på 120–160 mg dagligen för patienter som väger  $\geq 45$  kg, eller till en måldos av 60–80 mg dagligen för patienter som väger  $< 45$  kg. Efterföljande dosering bör anpassas till den enskilda patientens kliniska status inom intervallet 80–160 mg dagligen för patienter som väger  $\geq 45$  kg eller 40–80 mg dagligen för patienter som väger  $< 45$  kg. Ojämnt fördelad dygnsdosering, med morgondos 20 mg eller 40 mg lägre än kvälldos, var tillåten i den kliniska studien (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Det är av särskild vikt att inte överstiga den viktbaseade rekommendationen för maxdos då säkerhetsprofilen över denna maxdos (160 mg dagligen för barn som väger  $\geq 45$  kg och 80 mg för barn som väger  $< 45$  kg) inte har säkerställts och då ziprasidon kan leda till en dosrelaterad förlängning av QT intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Schizofreni*

Säkerhet och effekt för ziprasidon för barn och ungdomar med schizofreni har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### **Administreringsätt**

För oral användning.

Kapslarna ska sväljas hela, får inte tuggas och måste tas i samband med måltid. Det är viktigt att kapslarna inte tuggas eftersom det kan minska mängden läkemedel som absorberas av tarmen.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd förlängning av QT-intervallet. Kongenitalt långt QT-syndrom. Nyligen inträffad akut hjärtinfarkt. Okompenserad hjärtsvikt. Arytmier behandlade med klass IA och III antiarytmika.

Samtidig användning av läkemedel som förlänger QT-intervallet, t ex klass IA och III antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridasin, tioridasin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesilat, meflokin, sertindol och cisaprid. (Se avsnitt 4.4 och 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Anamnes inklusive utvärdering av familjens sjukdomshistoria och en fysisk undersökning bör utföras för att identifiera de patienter till vilka ziprasidon ej rekommenderas (se avsnitt 4.3).

#### *QT-intervall*

Ziprasidon förorsakar en mild till måttlig dosrelaterad förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Ziprasidon bör ej ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Försiktighet bör iaktas hos patienter med signifikant bradykardi.

Elektrolytstörningar såsom hypokalemi och hypomagnesemi ökar risken för maligna arytmier och bör korrigeras innan behandling med ziprasidon påbörjas. Om patienter med stabil hjärtsjukdom ska behandlas, rekommenderas en granskning av EKG innan medicinering med ziprasidon påbörjas.

Om hjärtsymtom, såsom palpitationer, yrsel, synkope eller kramper, uppstår bör risken för en malign hjärtarytmi beaktas och en kardiell utredning, inklusive ett EKG, bör genomföras. Om QT<sub>c</sub>-intervallet är längre än 500 millisekunder rekommenderas att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.3).

Efter lansering av produkten har sällsynta fall av torsade de pointes rapporterats hos patienter med multipla bidragande riskfaktorer som tagit ziprasidon.

#### *Pediatrik population*

Erfarenhet från behandling med ziprasidon hos barn och ungdomar med schizofreni saknas (se avsnitt 5.1).

#### *Malignt neuroleptika syndrom (MNS)*

MNS är ett sällsynt men potentiellt fatalt sjukdomstillstånd som har rapporterats i samband med antipsykotiska läkemedel, inklusive ziprasidon. Behandlingen av MNS ska omfatta omedelbart utsättande av alla antipsykotiska läkemedel.

#### *Allvarliga hudreaktioner*

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid exponering för ziprasidon. DRESS utgörs av en kombination av tre eller fler av följande: hudreaktioner (exempelvis utslag eller exfoliativ dermatit), eosinofili, feber, lymfadenopati och en eller flera systemiska komplikationer, exempelvis hepatit, nefrit, pneumonit, myokardit eller perikardit.

Andra allvarliga hudreaktioner, exempelvis Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats vid exponering för ziprasidon.

Allvarliga hudreaktioner kan i vissa fall vara livshotande. Avbryt behandling med ziprasidon om allvarliga hudreaktioner uppträder.

#### *Tardiv dyskinesi*

Det finns en risk att ziprasidon orsakar tardiv dyskinesi och andra tardiva extrapyramidala syndrom vid långtidsexponering. Patienter med bipolär sjukdom är särskilt känsliga för denna typ av symtom. Detta är vanligare vid längre behandlingstid och med ökad ålder. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder bör man överväga att reducera dosen eller avbryta behandlingen.

#### *Fall*

Ziprasidon kan ge sömnhet, yrsel, postural hypotension och gångstörningar vilket kan leda till fall. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med högre risk, och en lägre initial dos bör övervägas (t ex för äldre eller svaga patienter) (se avsnitt 4.2).

#### *Kramper*

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med känd benägenhet för kramper.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Erfarenheten hos patienter med svår leverinsufficiens är begränsad varför ziprasidon ska användas med försiktighet i denna grupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### *Ökad risk för cerebrovaskulära händelser hos dementa patienter*

En cirka 3-faldig ökning av risken för cerebrovaskulära biverkningar har setts hos dementa patienter i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med vissa atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna ökade risk är ej känd. En ökad risk kan ej uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientgrupper. Ziprasidon Actavis bör användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

#### *Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens*

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet och/eller möjliga cerebrovaskulära biverkningar jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Ziprasidon Actavis är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

#### *Venös tromboembolism*

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med ziprasidon och preventiva åtgärder bör insättas.

#### *Priapism*

Fall av priapism har rapporterats för antipsykotiska läkemedel, däribland ziprasidon. Denna biverkning verkade, precis som för andra antipsykotiska läkemedel, inte vara dosberoende och korrelerade inte med behandlingens längd.

### *Hyperprolaktinemi*

Precis som andra läkemedel som motverkar dopamin D2-receptorer kan ziprasidon orsaka höjda prolaktinnivåer. Åkommor som galaktorré, amenorré, gynecomasti och impotens har rapporterats i samband med behandling med prolaktinhöjande sammansättningar. Långvarig hyperprolaktinemi i kombination med hypogonadism kan leda till minskad bendensitet.

### **Hjälpämne**

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier av ziprasidon i kombination med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har ej utförts. En additiv effekt av ziprasidon och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Ziprasidon bör därför ej ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet, t ex klass IA och III antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridasin, tioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesilat, meflokin, sertindol och cisaprid (se avsnitt 4.3).

Inga interaktionsstudier av ziprasidon i kombination med andra läkemedel har utförts hos barn.

#### *CNS läkemedel/alkohol*

Med tanke på ziprasidons primära effekter, bör försiktighet iaktas när det tas tillsammans med andra centralt verkande läkemedel och alkohol.

#### *Ziprasidons inverkan på andra läkemedel*

En *in vivo*-studie med dextrometorfan visade ingen tydlig hämning av CYP2D6 vid plasmakoncentrationer som var 50 % lägre än de nivåer som uppnås efter 40 mg ziprasidon två gånger dagligen. *In vitro* data tyder på att ziprasidon skulle kunna vara en relativt svag hämmare av CYP2D6 och CYP3A4. Det är dock osannolikt att ziprasidon har en kliniskt relevant påverkan på farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av dessa isoformer av cytokrom P450.

*Orala antikonceptionsmedel* - behandling med ziprasidon gav ingen signifikant förändring av farmakokinetiken för östrogen (etinylöstradiol, ett CYP 3A4 substrat) eller progesteron.

*Litium* - samtidig behandling med ziprasidon och litium visade ingen förändring av farmakokinetiken för litium.

Då ziprasidon och litium kan orsaka kardiella överledningsrubbningar kan kombinationen utgöra en risk för farmakodynamisk interaktion inkluderande arytmier. Vid kontrollerade kliniska studier har dock kombinationen ziprasidon och litium inte påvisat någon ökad klinisk risk jämfört med enbart litium.

Det finns begränsat med data avseende samtidig administrering med den humörstabiliserande substansen karbamazepin..

Farmakokinetisk interaktion mellan ziprasidon och valproat är inte sannolikt på grund av bristen på gemensamma metaboliska vägar för de två läkemedlen. I en studie på patienter där ziprasidon och valproat gavs samtidigt visade det sig att den genomsnittliga halten av valproat låg inom det terapeutiska området jämfört med när valproat ges med placebo.

#### *Andra läkemedels inverkan på ziprasidon*

CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg/dag), som också inhiberar p-gp, ökade serumkoncentrationerna av ziprasidon med < 40 %. Serumkoncentrationerna av S-metyldihydroziprasidon och ziprasidonsulfoxid, vid förväntat  $T_{max}$  för ziprasidon, ökade med 55 % respektive 8 %. Ingen ytterligare förlängning av QTc observerades. Förändringar i farmakokinetiken på grund av samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare är sannolikt inte av klinisk betydelse, och dosjustering är därför ej nödvändigt. *In vitro*-data och djurdata visar att ziprasidon kan vara ett P-glykoprotein (p-gp)-substrat. *In vivo*-relevansen för människa är fortfarande okänd. Då ziprasidon är ett substrat för CYP3A4 och induktion av CYP3A4 och p-gp är relaterat, kan samtidig administrering med CYP3A4-inducerare och p-gp så som karbamazepin, rifampin och johannesört ge minskade koncentrationer av ziprasidon.

Karbamazepin-behandling, 200 mg två gånger dagligen i 21 dagar, resulterade i en ca 35 %-ig minskning av ziprasidonexponeringen.

Antacida - upprepade doser av antacida innehållande aluminium och magnesium eller av cimetidin har ingen kliniskt relevant effekt på ziprasidons farmakokinetik vid samtidigt intag av föda.

#### *Serotonerga läkemedel*

Ett fåtal fall av serotonergt syndrom har rapporterats i samband med terapeutisk användning av ziprasidon i kombination med andra serotonerga läkemedel som SSRI (se avsnitt 4.8). Symtomen på serotonergt syndrom kan omfatta förvirring, agitation, feber, svettningar, ataxi, hyperreflexi, myoklonus och diarré.

#### *Proteinbindning*

Ziprasidon binder i hög grad till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen av ziprasidon *in vitro* ändrades inte av warfarin eller propranolol, två läkemedel med höggradig proteinbindning. Ziprasidon förändrade inte heller bindningen av dessa läkemedel i human plasma. Läkemedelsinteraktion med ziprasidon på grund av förskjutning är därför inte sannolik.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Reproduktionstoxicitetsstudier har visat effekter på reproduktionsprocessen vid doser som medför toxisk påverkan på modern och/eller sedering. Det fanns inga tecken på teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

#### *Graviditet*

Inga studier har genomförts på gravida kvinnor. Eftersom erfarenheterna är begränsade hos människa, bör ziprasidon inte användas under graviditet, såvida inte den förväntade nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

*Antipsykotisk klassmärkning:* Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive ziprasidon) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller åtsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga. Ziprasidon

Actavis bör inte användas under graviditet såvida inte absolut nödvändigt. Om utsättning av läkemedlet är nödvändig under graviditet, ska detta inte göras abrupt.

#### *Amning*

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på ammande kvinnor. En fallrapport visade att ziprasidon kunde mätas i bröstmjölk. Patienter ska rådas att inte amma om de behandlas med ziprasidon. Om behandling är nödvändig bör man upphöra med amningen.

#### *Fertilitet*

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på kvinnor och män som exponeras för ziprasidon.

#### *Kontraception*

Kvinnor i fertil ålder som behandlas med ziprasidon ska rådas att använda en säker preventivmetod.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ziprasidon kan orsaka somnolens vilket skulle kunna påverka förmågan att köra bil och hantera maskiner. Patienter som förväntas köra bil eller hantera maskiner ska uppmanas att iaktta försiktighet.

### **4.8 Biverkningar**

Oralt administrerat ziprasidon har givits till cirka 6500 vuxna patienter i kliniska studier (se avsnitt 5.1). De vanligaste förekommande biverkningarna i schizofrenistudier var insomni, somnolens, huvudvärk och agitation. I kliniska studier på bipolär mani var de vanligaste biverkningarna sedation, huvudvärk och somnolens.

Tabellen nedan omfattar biverkningar från kontrollerade studier på schizofreni och bipolär mani.

Alla biverkningar anges efter organsystem och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Vissa av symtomen rapporterade som biverkningar kan vara symtom på underliggande sjukdom och/eller andra samtidigt intagna läkemedel.

| <b>Organklass</b>                              | <b>Mycket vanliga <math>\geq 1/10</math></b> | <b>Vanliga <math>\geq 1/100</math> till <math>&lt; 1/10</math></b>   | <b>Mindre vanliga <math>\geq 1/1000</math> till <math>&lt; 1/100</math></b>   | <b>Sällsynta <math>\geq 1/10000</math> till <math>&lt; 1/1000</math></b>  | <b>Ingen känd frekvens</b> |
|--|--|--|---|---|----------------------------|
| <b>Immunsystemet</b>                           |  |  | Överkänslighet  | Anafylaktisk reaktion   |                            |
| <b>Infektioner och infestationer</b>           |  | Rinit  |   |   |                            |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                 |  |  |   | Lymfopeni, eosinofili   |                            |
| <b>Endokrina systemet</b>                      |  |  | Hyperprolaktinemi   |   |                            |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                |  |  | Ökad aptit  | Hypokalcemi   |                            |
| <b>Psykiska störningar</b>                     | Insomni                                      | Mani, agitation, ångest, rastlöshet  | Panikångest, mardrömmar, nervositet, depressiva symtom, minskad libido  | Hypomani, bradyfreni, anorgasmi, emotionell avtrubning                    |                            |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      | Somnolens, huvudvärk                         | Dystoni, extrapyramidal störning, parkinsonism, tardiv dyskinesi, dyskinesi, hypertoni, akatysi, tremor, yrsel, sedation | Synkope, grand mal anfall, ataxia, akinesi, restless legs syndrom, gångstörningar, ökat salivflöde, paraestesi, hypoestesi, dysartri, koncentrationsstörning, hypersomni, letargi | Malignt neuroleptika-syndrom, serotonin-syndrom, ansiktsförlamning, pares |                            |
| <b>Ögon</b>                                    |  | Dimsyn, synrubbingar   | Okulgyrisk kris, fotofobi, torra ögon   | Amblyopi, ögonprurit  |                            |
| <b>Öron och balansorgan</b>                    |  |  | Vertigo, tinnitus, öronvärk   |   |                            |
| <b>Hjärtat</b>                                 |  | Takykardi  | Palpitationer   | Torsade de pointes  |                            |
| <b>Blodkärl</b>                                |  | Hypertension   | Hypertensiv kris, ortostatisk hypotension, hypotension  | Systolisk hypertension, diastolisk hypertension, instabilt blodtryck      | Venös tromboembolism       |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |  |  | Trånghetskänsla i halsen, dyspné, orofaryngeal smärta   | Laryngospasm, hicka   |                            |



|  |  |   |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|
| <b>Magtarmkanalen</b>  |  | Kräkningar, diarré, illamående, förstoppning, hypersalivering, muntorrhet, dyspepsi | Dysfagi, gastrit, gastroesofagal reflux, gastrointestinal obehagskänsla, reaktioner på tungan, flatulens | Lös avföring   |  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |  | Utslag  | Urtikaria, makulopapulära utslag, akne, alopeci  | Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), psoriasis, angioödem, allergisk dermatit, ansiktssvullnad, erytem, papulära utslag, hudirritation |  |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |  | Muskelstelhet   | Torticollis, muskelspasmer, smärta i extremiteter, muskuloskeletalt obehag, ledstelhet                   | Trismus  |  |
| <b>Njurar och urinvägar</b>  |  |   | Urininkontinens, dyruri  | Urinretention, enures  |  |
| <b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>                  |  |   |  | Neonatalt utsättningsyndrom  |  |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                          |  | Manlig sexuell dysfunktion  | Galaktorré, gynekomasti, amenorré  | Priapism, ökad erektion, erektil dysfunktion   |  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |  | Pyrexia, smärta, asteni, trötthet   | Obehagskänsla i bröstkorgen, törst   | Värmekänsla  |  |
| <b>Undersökningar</b>  |  | Viktnedgång, viktuppgång  | Förlängt QT <sub>e</sub> -intervall, onormal leverfunktion   | Ökning av laktatdehydrogenas i blodet  |  |

I kliniska korttids- och långtidsstudier av schizofreni och bipolär mani med ziprasidon var tonisk-kloniska kramper och hypotension mindre vanligt förekommande, färre än 1 % av ziprasidonbehandlade patienter drabbades.

Ziprasidon orsakar en mild till måttlig dosrelaterad förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1). I kliniska schizofrenistudier sågs en ökning på 30–60 millisekunder på 12,3 % (976/7941) av de EKG-mätningar som gjordes på patienter behandlade med ziprasidon och 7,5 % (73/975) av de EKG-mätningar som gjordes på patienter behandlade med placebo. En förlängning på >60 millisekunder sågs på 1,6 % (128/7941) respektive 1,2 % (12/975) av de EKG-mätningar som gjordes på ziprasidon- respektive placebobehandlade patienter. En förlängning av QTc-intervallet över 500 millisekunder förekom hos 3 av totalt 3266 (0,1 %) ziprasidonbehandlade patienter och hos 1 av totalt 538 (0,2 %) placebobehandlade patienter. Liknande resultat sågs i kliniska studier av bipolär mani.

I kliniska långtidsstudier av underhållsbehandling vid schizofreni var prolaktinnivåerna hos patienter som behandlades med ziprasidon ibland förhöjda. Hos de flesta patienter återgick nivåerna till normala värden utan att behandlingen avbröts. Kliniska manifestationer (exempelvis gynecomasti och bröstförstoring) var sällsynta.

#### Pediatrisk population och ungdomar med bipolär sjukdom samt ungdomar med schizofreni

De vanligaste rapporterade biverkningarna (rapporterades av >10 %) i en placebokontrollerad studie vid bipolär sjukdom (åldern 10–17 år) var sedation, somnolens, huvudvärk, trötthet, illamående och yrsel. De vanligaste rapporterade biverkningarna (rapporterades av >10 %) i en placebokontrollerad studie vid schizofreni (åldern 13–17 år) var somnolens och extrapyramidal störning. Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av rapporterade biverkningar hos dessa patienter var i allmänhet snarlik den som rapporterats hos vuxna med bipolär sjukdom eller schizofreni som behandlats med ziprasidon.

Ziprasidon orsakade i pediatrika studier vid bipolär sjukdom och schizofreni mild till måttlig dosrelaterad förlängning av QT-intervallet, liknande den som uppvisats hos vuxna. Tonisk-kloniska anfall och hypotension rapporterades inte i de placebokontrollerade pediatrika studierna vid bipolär sjukdom.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheterna av ziprasidon vid överdosering är begränsade. Den högsta dokumenterade intagna dosen av ziprasidon är 12 800 mg. I detta fall rapporterades extrapyramidala symtom och ett QTc-intervall på 446 msek (utan kardiell sequelae). Generellt är de vanligast rapporterade symtomen vid överdosering extrapyramidala symtom, somnolens, tremor och oro.

Vid överdosering finns risk för nedsatt vakenhetsgrad, kramper eller dystonier i huvud och hals, vilket kan förorsaka aspiration vid framkallade kräkningar. Kardiovaskulär övervakning

ska omedelbart påbörjas och ska inkludera kontinuerlig EKG-övervakning för att eventuella arytmier ska kunna upptäckas. Det finns inte någon specifik antidot mot ziprasidon.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, indolderivat, ATC-kod N05AE04.

Ziprasidon har hög affinitet till dopamin typ 2 (D2)-receptorer och väsentligt högre affinitet till serotonin typ 2A (5HT2A)-receptorer. Receptorblockaden, 12 timmar efter en enstaka dos på 40 mg, var högre än 80 % för serotonin typ 2A och högre än 50 % för D2 mätt med positronemissionstomografi (PET). Ziprasidon påverkar också serotonin 5HT2C-, 5HT1D-, samt 5HT1A -receptorer med en affinitet som är lika eller högre än affiniteten till D2-receptorer. Ziprasidon har måttlig affinitet till neuronala serotonin- och noradrenalin-transportörer. Ziprasidon visar måttlig affinitet till histamin H(1)- och alfa(1)-receptorer. Ziprasidon visar en obetydlig affinitet för muskarin M(1)-receptorer.

Ziprasidon har visat sig vara en antagonist vid både serotonin typ 2A (5HT2A)- och dopamin typ 2 (D2)-receptorer. Den terapeutiska effekten antas till en del medieras av denna kombination av antagonistiska aktiviteter. Ziprasidon är också en potent antagonist vid 5HT2C och 5HT1D -receptorer, en potent agonist vid 5HT1A -receptorn och hämmar neuronalt återupptag av noradrenalin och serotonin.

#### Ytterligare information om kliniska prövningar

##### *Schizofreni*

I en 52-veckors studie var ziprasidon effektivt för att bibehålla den kliniska förbättringen vid underhållsbehandling av patienter som visat en initial respons.; ett entydigt dos-respons förhållande mellan ziprasidongrupperna sågs ej. I denna studie, som inkluderade patienter med både positiva och negativa symtom, visade ziprasidon effekt på både positiva och negativa symtom.

Förekomsten av viktuppgång, som rapporterats som en biverkan i korttidsstudier (4–6 veckor) på schizofreni, var låg och identisk mellan ziprasidon- och placebobehandlade patienter (båda 0,4 %). I en placebokontrollerad ett-års studie sågs en viktnedgång med ett medianvärde på 1–3 kg hos ziprasidonbehandlade patienter jämfört med ett medianvärde på 3 kg viktnedgång hos placebobehandlade patienter.

I en dubbelblind jämförande schizofrenistudie mättes metabola parametrar inklusive vikt och f-insulin, total kolesterol, triglycerider och ett insulinresistens (IR) index. Hos patienter som fick ziprasidon observerades inga signifikanta förändringar från baseline värdet för någon av dessa metabola parametrar.

##### *Resultat från en stor säkerhetsstudie genomförd efter lansering*

I en randomiserad studie som genomfördes efter godkännande följdes 18 239 patienter under ett års tid för att fastställa om ziprasidons påverkan på QT-intervallet kan sammankopplas

med en ökad risk för icke-självordsrelaterad dödlighet hos patienter med schizofreni. Denna studie, som genomfördes under normala förhållanden inom klinisk praxis, visade inte på någon skillnad i graden av icke-självordsrelaterad dödlighet mellan ziprasidon- och olanzapinbehandlade patienter (primär effektvariabel). Studien visade heller inte någon skillnad för de sekundära effektvariablerna: total mortalitet, antal självmord, antal fall av plötslig död. Däremot uppvisade studien bland sekundära effektvariabler en numeriskt högre, men ej statistiskt signifikant incidens av kardiovaskulär dödlighet hos ziprasidonbehandlade patienter. En statistiskt signifikant högre incidens av sjukhusinläggningar, framför allt beroende på skillnader i antalet psykiatriska sjukhusinläggningar, påvisades också hos ziprasidonbehandlade patienter.

### *Bipolär mani*

Ziprasidon har visats effektivt vid mani hos vuxna i två placebokontrollerade, dubbelblinda 3-veckorsstudier som jämförde ziprasidon med placebo och i en dubbelblind, 12-veckorsstudie som jämförde ziprasidon med haloperidol och placebo. Studierna inkluderade ungefär 850 patienter som uppnådde DSM-IV kriteriet för bipolär sjukdom med en akut manisk eller blandad episod, med eller utan psykotiska inslag. Förekomsten av psykotiska inslag vid studiestart var 49,7 %, 34,7 % eller 34,9 %. Effekten utvärderades med Mania Rating Scale (MRS). Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) skalan var antingen en primär eller viktig sekundär effektvariabel i dessa studier. Ziprasidonbehandling (40-80 mg två gånger dagligen, medeldos 120 mg/dag) gav statistiskt signifikant bättre resultat i både MRS och CGI-S skalorna jämfört med placebo efter 3 veckor. I 12-veckorsstudien gav behandling med haloperidol (medeldos 16 mg/dag) en signifikant större reduktion av MRS-poäng jämfört med ziprasidon (medeldos 121 mg/dag). Ziprasidon visade jämförbar effekt med haloperidol avseende andelen patienter som bibehöll ett behandlingssvar från vecka 3 till vecka 12.

Effekten av ziprasidon vid behandling av bipolär sjukdom typ 1 hos barn och ungdomar (10 till 17 år) utvärderades i en 4-veckors placebokontrollerad studie (n= 237) bland sjukhusvårdade och öppenvårdspatienter, som uppfyllde DSM-IV kriterier för bipolär sjukdom typ 1; maniska eller blandade episoder med eller utan psykotiska inslag och hade Y-MRS skattningspoäng  $\geq 17$  vid studiestart. Den dubbelblinda placebokontrollerade studien jämförde flexibel dosering av oralt intag av ziprasidon två gånger dagligen: 80–160 mg dagligen (40–80 mg två gånger dagligen) för patienter som vägde  $\geq 45$  kg, 40–80 mg dagligen (20–40 mg två gånger dagligen) för patienter som vägde  $< 45$  kg med placebobehandling. Ziprasidon gavs som en singeldos 20 mg dag 1, titrerades därefter under 1–2 veckor i två dagliga doser, till en måldos av 120–160 mg dagligen för patienter som vägde  $\geq 45$  kg, eller till 60–80 mg dagligen för patienter som vägde  $< 45$  kg. Ojämnt fördelad dygnsdosering, med morgondos 20 mg eller 40 mg lägre än kvälldos, var tillåten. Ziprasidon visade på överlägsen effekt med avseende på Y-MRS skattningspoäng jämfört med placebo sett från studiestart till vecka 4. I denna studie var medelvärdet av dygnsdosen 119 mg och 69 mg hos patienter som vägde  $\geq 45$  kg respektive  $< 45$  kg.

### Pediatriska studier

#### *Bipolär mani*

Ziprasidons säkerhet har utvärderats för 237 barn och ungdomar (10 till 17 år) som medverkade i en multipeldos studier vid bipolär mani; totalt doserades 31 barn och ungdomar med bipolär sjukdom typ 1 ziprasidon oralt under åtminstone 180 dagar.

I en 4-veckorsstudie för barn och ungdomar (10 till 17 år) med bipolär mani sågs inga skillnader mellan ziprasidon- och placebobebehandlade patienter med avseende på kroppsvikt, fasteblodglukos, totalkolesterol, LDL kolesterol eller triglyceridnivåer i förhållande till studiestart.

Inga dubbelblinda kliniska studier har utförts med syfte att undersöka långtidseffekt och tolerabilitet av ziprasidon hos barn och ungdomar.

Det finns inga långtidsstudier som studerat effekten av ziprasidon vid återfallsprevention av maniska/depressiva symtom.

### *Schizofreni*

Det pediatrika schizofreniprogrammet var en 6 veckor lång, placebokontrollerad korttidsstudie (A1281134) som följdes av en 26 veckor lång öppen fortsättningsprövning (A1281135) med syfte att bedöma effekt, säkerhet och tolerabilitet för oralt ziprasidon (40–80 mg två gånger dagligen i samband med måltid) under långtidsadministrering hos ungdomarna i åldern 13 till 17 år med schizofreni. Den pediatrika schizofrenistudien med ziprasidon avbröts på grund av brist på effekt (se avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Absorption*

Efter peroral administrering av upprepade doser ziprasidon tillsammans med föda, uppnås  $C_{max}$  vanligtvis 6 till 8 timmar efter doseringen. Absoluta biotillgängligheten är 60 % mätt vid en dos på 20 mg ziprasidon intaget tillsammans med föda. Farmakokinetiska studier har visat att biotillgängligheten för ziprasidon ökar upp till 100 % vid samtidigt intag av föda. Det rekommenderas därför att ziprasidon tas i samband med måltid.

### *Distribution*

Distributionsvolymen är ca 1,1 liter/kg. Ziprasidon är proteinbundet till mer än 99 % i serum.

### *Biotransformering och elimination*

Den genomsnittliga halveringstiden för ziprasidon efter peroral administrering är 6,6 timmar. Steady state nås inom 1–3 dagar. Genomsnittlig clearance för ziprasidon som administrerats intravenöst är 5 ml/min/kg. Cirka 20 % av dosen utsöndras i urin, medan cirka 66 % elimineras i feces.

Ziprasidon, intaget tillsammans med föda, uppvisar linjär kinetik inom det terapeutiska dosområdet 40–80 mg två gånger dagligen.

Ziprasidon metaboliseras i stor utsträckning efter peroral administrering, och endast en liten mängd utsöndras i urinen (<1 %) eller feces (<4%) som oförändrat ziprasidon. Ziprasidon bryts i första hand ner via tre möjliga metabolismvägar som ger fyra huvudmetaboliter, benzisotiazolylpiperasin (BITP) sulfoxid, BITP-sulfon, ziprasidonsulfoxid och S-metyldihydro-ziprasidon.

Oförändrat ziprasidon utgör ungefär 44 % av totala mängden läkemedelsrelaterad substans i serum.

Ziprasidon metaboliseras huvudsakligen via två vägar: reduktion och metylation som producerar S-metyldihydroziprasidon, vilket står för cirka två tredjedelar av metabolismen, och oxidativ metabolism som står för den sista tredjedelen. *In vitro*-studier på en mänsklig levers subcellulära fraktioner visar att S-metyldihydroziprasidon produceras i två steg. Studierna visar att det första steget sker direkt i form av en kemisk reduktion av glutation och en enzymatisk reduktion av aldehydoxid. Det andra steget är metylation som bildas av thiol metyltransferas. *In vitro*-studier visar att CYP3A4 är den huvudsakliga cytokromen P540 som katalyserar den oxidativa metabolismen av ziprasidon, med ett potentiellt mindre bidrag från CYP1A2.

Ziprasidon, S-metyldihydroziprasidon och ziprasidonsulfoxid har, när de testats *in vitro*, egenskaper som kan förutsäga en QTc-förlängande effekt. S-metyldihydroziprasidon utsöndras huvudsakligen i feces via gallvägarna, med ett mindre bidrag från CYP3A4 katalyserad metabolism. Ziprasidonsulfoxiden elimineras via renal utsöndring och genom sekundär metabolism katalyserad av CYP3A4.

#### *Särskilda patientgrupper*

Farmakokinetisk screening av patienter har inte påvisat några relevanta farmakokinetiska skillnader mellan rökare och icke-rökare.

Det finns inga kliniskt relevanta ålders- eller könsskillnader i farmakokinetiken för ziprasidon. Ziprasidons farmakokinetik hos barn och ungdomar mellan 10 och 17 år var snarlik den hos vuxna efter att korrektion gjorts för skillnader i kroppsvikt.

I enlighet med att renalt clearance bidrar väldigt lite till totalt clearance sågs inga progressiva ökning av ziprasidonexponeringen vid administrering till patienter med varierande njurfunktion. Exponeringen hos patienter med mild (kreatininclearance 30–60 ml/min), måttlig (kreatininclearance 10–29 ml/min) och svår njursvikt (dialyskrävande) var 146 %, 87 % och 75 % av exponeringen hos friska patienter (kreatininclearance >70 ml/min) efter peroral administrering av 20 mg två gånger dagligen i sju dagar. Det är okänt huruvida serumkoncentrationerna av metaboliterna är förhöjda hos dessa patienter.

Vid mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (ChildPugh A eller B), orsakad av cirros, var serumkoncentrationerna efter oral administrering 30 % högre och terminal halveringstid cirka 2 timmar längre än hos normala patienter. Effekterna av leversjukdom på metaboliternas farmakokinetik är ej kända.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionsstudier på råttor och kaniner har ziprasidon inte visat några tecken på teratogenicitet. Negativa effekter på fertilitet och minskad vikt hos ungar observerades vid doser som förorsakade maternal toxicitet i form av minskad viktökning. Ökad perinatal dödlighet och försenad funktionell utveckling hos ungar skedde vid plasmakoncentrationer hos modern som extrapolerade är i nivå med maximala koncentrationer hos människor vid terapeutiska doser.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kisel

Kroskarmellosnatrium

Pregelatiniserad majsstärkelse

#### 20 mg kapslar

##### *Kapsel*

Titandioxid (E171)

Gelatin

##### *Topp*

Indigo-karmin (E132)

Titanium dioxide (E171)

Gelatin

#### 40 mg kapslar

##### *Kapsel och topp*

Indigo-karmin (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatin

#### 60 mg kapslar

##### *Kapsel och topp*

Titandioxid (E171)

Gelatin

#### 80 mg kapslar

##### *Kapsel*

Titandioxid (E171)

Gelatin

##### *Topp*

Indigo-karmin (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA-Al-PVC/Al blister och burkar (HDPE) med lock (LDPE) och förslutningssäker ring och torkmedel (kiselgel).

### Förpackningsstorlekar

Blister: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 hårda kapslar.

Burkar: 100 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjordur

Island

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

20 mg: 44774

40 mg: 44775

60 mg: 44776

80 mg: 44777

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2011-02-02/2014-09-29

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-08-28