

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziprasidon Krka 20 mg hårda kapslar
Ziprasidon Krka 40 mg hårda kapslar
Ziprasidon Krka 60 mg hårda kapslar
Ziprasidon Krka 80 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ziprasidon Krka 20 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 20 mg ziprasidon som ziprasidonvätesulfat.

Ziprasidon Krka 40 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 40 mg ziprasidon som ziprasidonvätesulfat.

Ziprasidon Krka 60 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 60 mg ziprasidon som ziprasidonvätesulfat.

Ziprasidon Krka 80 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 80 mg ziprasidon som ziprasidonvätesulfat.

Hjälpämne med känd effekt:

| | 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg |
|--------------------|-------|--------|--------|--------|
| Laktos (mg/kapsel) | 57,43 | 114,86 | 172,30 | 229,73 |

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

20 mg hårda kapslar:

Kapselns överdel är pastellgrön, kapselns underdel är vit. Kapseln innehåller ett pulver som är ljusrosa till brunt i färgen.

40 mg hårda kapslar:

Kapselns överdel är mörkgrön, kapselns underdel är pastellgrön. Kapseln innehåller ett pulver som är ljusrosa till brunt i färgen.

60 mg hårda kapslar:

Kapselns överdel är mörkgrön, kapselns underdel är vit. Kapseln innehåller ett pulver som är ljusrosa till brunt i färgen.

80 mg hårda kapslar:

Kapselns överdel är pastellgrön, kapselns underdel är vit. Kapseln innehåller ett pulver som är ljusrosa till brunt i färgen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ziprasidon är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna.

Ziprasidon är indicerat för behandling av maniska eller blandade episoder av moderat svårighetsgrad vid bipolär sjukdom hos vuxna och barn 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 mani är 40 mg 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 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).

Pediatrisk population

Bipolär mani:

Rekommenderad startdos vid akut behandling av maniskt skov av bipolär sjukdom hos pediatrika patienter (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 av 120-160 mg dagligen för patienter som väger ≥ 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 ≥ 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 viktbaserade rekommendationen för maxdos då säkerhetsprofilen över denna maxdos (160 mg dagligen för barn som väger ≥ 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 pediatrika patienter med schizofreni har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringsätt

Ziprasidon bör tas tillsammans med mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen 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 behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet, så som klass IA och III antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolansetronmesylat, meflokin, sertindol eller 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 ziprasidonbehandling 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_c-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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt från behandling med ziprasidon hos barn och ungdomar med schizofreni har inte fastställts (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 och 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.

Falloolyckor

Ziprasidon kan orsaka somnolens, yrsel, postural hypotoni, gånggrubbning, vilket kan resultera i fallolyckor. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med förhöjd risk, och en lägre startdos ska övervägas (exempelvis för äldre eller försvagade 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 bör användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Ökad dödlighet hos äldre med demens

Data från två stora observationsstudier visar att äldre patienter med demens vilka behandlas med antipsykotika har en något ökad risk för att dö och/eller potentiellt få cerebrovaskulära biverkningar jämfört med dem som inte behandlas. Det finns inte tillräckligt med data för att ge en säker uppskattning av risken, och den bakomliggande orsaken till riskökningen är okänd. Ziprasidon 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 vid användning av antipsykotiska läkemedel, inklusive ziprasidon. Som hos andra antipsykotiska läkemedel verkar inte denna biverkan vara beroende av varken dosen eller behandlingens längd.

Hyperprolaktinemi

Ziprasidon kan som andra läkemedel som antagoniserar dopamin D2-receptorer, leda till ökade prolaktinnivåer. Störningar såsom galaktorré, amenorré, gynekomasti och impotens har rapporterats med prolaktinökande läkemedel. Långvarig hyperprolaktinemi associerad med hypogonadism kan leda till minskad bendensitet.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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).

Pediatrisk population

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

CNS läkemedel/alkohol

Med tanke på ziprasidons primära effekter, bör försiktighet iakttas 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 överledningsrubbningsar kan kombinationen utgöra en risk för farmakodynamisk interaktion inkluderande arytmier. Ingen ökad klinisk risk har dock setts med kombinationen ziprasidon och litium i kontrollerade kliniska studier, jämfört med enbart litium.

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

En farmakokinetisk interaktion mellan ziprasidon och valproat är osannolik på grund av olika metaboliseringsvägar för de båda läkemedlen. I en studie på patienter, visade samtidig behandling med ziprasidon och valproat att medelkoncentrationen av valproat hölls inom terapeutiskt nivå jämfört med då valproat gavs samtidigt med placebo.

Andra läkemedels inverkan på ziprasidon

CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg/dag), som även hämmar 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 data från djurförsök tyder på att ziprasidon kan vara ett P-glykoprotein (p-gp)-substrat. Relevansen för detta *in vivo* för människa är okänd. Eftersom ziprasidon är substrat för CYP3A4 och induktion av CYP3A4 och P-gp hänger samman kan samtidig användning med inducerare av CYP3A4 och p-gp, såsom karbamazepin, rifampin och Johannesört, orsaka minskade koncentrationer av ziprasidon.

Karbamazepinbehandling, 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 seder. 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 som har exponerats för antipsykotika (inklusive ziprasidon) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, muskelhypertoni, muskelhypoteni, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem. Nyfödda bör därför övervakas noga. Ziprasidon Krka bör inte användas under graviditet såvida inte absolut nödvändigt. Om utsättning av läkemedlet är nödvändig under graviditet, ska detta inte göras abrupt.

Amning

Inga adekvata och välkontrollerade studier på ammande kvinnor har gjorts. I en individuell fallrapport konstaterades att ziprasidon kunde påvisas i bröstmjölk. Patienterna ska rådas att inte amma om de får ziprasidon. Om behandling är nödvändig bör man upphöra med amningen.

Fertilitet

Inga adekvata och välkontrollerade studier på kvinnor och män som exponerats för ziprasidon har gjorts.

Antikonception – fertila kvinnor som får ziprasidon ska rådas att använda ett lämpligt preventivmedel.

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 läkemedelsbiverkningarna i schizofrenistudier var insomni, somnolens, huvudvärk och agitation. I kliniska studier på bipolär mani var de vanligaste läkemedelsbiverkningarna sedation, huvudvärk och somnolens.

Tabellen nedan omfattar läkemedelsbiverkningar baserade på kontrollerade studier på schizofreni och bipolär mani.

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

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

| Organsystem | Mycket vanliga $\geq 1/10$ | Vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$ | Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$ | Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$ | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---|----------------------------|--|---|--|--|
| Immunsystemet | | | Överkänslighet | Anafylaktisk reaktion | |
| Infektioner och infestationer | | Rinit | | | |
| Blodet och lymfsystemet | | | | Lymfopeni, förhöjt eosinofiltal | |
| Endokrina systemet | | | Hyperprolaktinemi | | |
| Metabolism och nutrition | | | Ökad aptit | Hypokalcemi | |
| Psykiska störningar | Insomni | Mani, agitation, ångest, rastlöshet | Panikattack, mardrömmar, nervositet, depressionssymtom, nedsatt libido | Hypomani, bradyfreni, anorgasmi, emotionell avtrubning | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Somnolens, huvudvärk | Dystoni, extrapyramidal störning, parkinsonism, tardiv dyskinesi, dyskinesi, hypertoni, akatisi, tremor, yrsel, sedation | Synkope, grand mal-anfall, ataxi, akinesi, restless legs-syndrom, gångrubbningar, dregling, parestesi, hypestesi, dysartri, uppmärksamhetsstörning, hypersomni, letargi | Malignt neuroleptikasyndrom, serotonin-syndrom, ansiktsförlamning, pares | |
| Ögon | | Dimsyn, synnedsättning | Okulogyr kris, fotofobi, torra ögon | Amblyopi, ögonklåda | |
| Öron och balansorgan | | | Vertigo, tinnitus, öronvärk | | |
| Hjärtat | | Takykardi | Palpitationer | Torsade de pointes | |
| Blodkärl | | Hypertoni | Hypertensiv kris, ortostatisk hypotoni, hypotoni | Systolisk hypertoni, diastolisk hypertoni, instabilt blodtryck | Venös embolism |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Trångt svalg, dyspné, orofaryngeal smärta | Laryngospasm, hicka | |
| Magtarmkanalen | | Kräkningar, diarré, illamående, förstoppning, ökad salivavsöndring, muntorrhet, dyspepsi | Dysfagi, gastrit, gastroesofageal refluxsjukdom, obehag från buken, obehag från tungan, tarmgaser | Lös avföring | |

| Organsystem | Mycket vanliga ≥1/10 | Vanliga ≥1/100 till <1/10 | Mindre vanliga ≥1/1 000 till <1/100 | Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1 000 | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---|-------------------------|-----------------------------------|--|--|---|
| Hud och subkutan vävnad | | Utslag | Urtikaria, makulopapulära utslag, akne, alopeci | Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), psoriasis, angioödem, allergisk dermatit, ansiktssvullnad, erytem, papulära utslag, hudirritation | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Muskelstelhet | Tortikollis, muskelkramper, smärta i extremiteter, muskuloskeletalt obehag, ledstelhet | Trismus | |
| Njurar och urinvägar | | | Urininkontinens, dysuri | Urinretention, enures | |
| Graviditet, puerperium och perinatalperiod | | | | Neonatalt utsättningsyndrom | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | Sexuell dysfunktion hos män | Galaktorré, gynekomasti, amenorré | Priapism, ökad erektion, erektil dysfunktion | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Pyrexia, smärta, asteni, trötthet | Obehagskänsla i bröstkorgen, törst | Värmekänsla | |
| Undersökningar | | Viktminskning, viktökning | Förlängt QT-intervall på EKG, onormala leverfunktionstester | Ökning av laktatdehydrogenas | |

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 placebobebehandlade 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 %) placebobebehandlade 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 gynekomasti och bröstförstoring) var sällsynta.

Pediatrik population inklusive ungdomar med bipolär sjukdom och ungdomar med schizofreni

De vanligaste rapporterade biverkningarna (rapporterades av >10 %) i en placebokontrollerad studie vid bipolär sjukdom (i åldern 10-17 år) var sedation, somnolens, huvudvärk, utmattning, 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 och allvarlighetsgrad av rapporterade biverkningar hos dessa patienter var i allmänhet snarlika 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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av ziprasidon vid överdosering är begränsade. Den högsta dokumenterade intagna singeldosen av ziprasidon är 12 800 mg. I detta fall rapporterades extrapyramidala symtom och ett QTc-intervall på 446 msec (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.

Verkningsmekanism

Ziprasidon har hög affinitet till dopamin typ 2 (D2)-receptorer och väsentligt högre affinitet till serotonin typ 2A (5HT_{2A})-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 5HT_{2C}-, 5HT_{1D}-, samt 5HT_{1A}-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 (5HT_{2A})- 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 5HT_{2C} och 5HT_{1D} -receptorer, en potent agonist vid 5HT_{1A} -receptorn och hämmar neuronalt återupptag av noradrenalin och serotonin.

Klinisk effekt och säkerhet

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 ettårs-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 fasteinsulin, 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 QTc-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.

Pediatrik population

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 kvällsdos, 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 ≥ 45 kg respektive < 45 kg.

Bipolär mani

Ziprasidons säkerhet har utvärderats för 237 pediatrika patienter (10 till 17 år) som medverkade i multipeldosstudier för 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 placebobehandlade 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 som följdes av en 26 veckor lång öppen fortsättningsprövning 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.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga terminala 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-metyldihydroziprasidon. Oförändrat ziprasidon utgör ungefär 44 % av totala mängden läkemedelsrelaterad substans i serum.

Ziprasidon metaboliseras primärt via två vägar: dels reduktion och metylering för generering av S-metyldihydroziprasidon vilken svarar för cirka två tredjedelar av metabolismen, dels oxidativ metabolism som svarar för en tredjedel. In vitro-studier, där man använt humana subcellulära fraktioner från levern, tyder på att S-metyldihydroziprasidon uppnås efter två steg. Dessa studier tyder på att det första steget medieras primärt via kemisk reduktion av glutation samt via enzymatisk reduktion av aldehydoxid. Det andra steget innebär metylering medierad av tiolmetyltransferas. In vitro-studier tyder på att CYP3A4 är det huvudsakliga cytokrom P450 som katalyserar oxidativ metabolism av ziprasidon, möjligen även med ett 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 öknings 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 (Child Pugh 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 leverfunktionsnedsättning på metaboliternas serumkoncentrationer är ej kända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, 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 maternell 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

Kapselkärnan

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Povidon K-25

Magnesiumstearat

Kapselskalet

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Indigokarmin (E 132)

Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (PVC/PVDC/-Al): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 eller 100 hårda kapslar i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr (20 mg): 47705

MTnr (40 mg): 47706

MTnr (60 mg): 47707

MTnr (80 mg): 47708

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 augusti 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 8 september 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-03