

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ziprasidon STADA 20 mg kapslar, hårda

Varje hård kapsel innehåller ziprasidonhydrokloridmonohydrat motsvarande 20 mg ziprasidon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 42,022 mg laktosmonohydrat.

Ziprasidon STADA 40 mg kapslar, hårda

Varje hård kapsel innehåller ziprasidonhydrokloridmonohydrat motsvarande 40 mg ziprasidon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 84,04 mg laktosmonohydrat.

Ziprasidon STADA 60 mg kapslar, hårda

Varje hård kapsel innehåller ziprasidonhydrokloridmonohydrat motsvarande 60 mg ziprasidon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 126,065 mg laktosmonohydrat.

Ziprasidon STADA 80 mg kapslar, hårda

Varje hård kapsel innehåller ziprasidonhydrokloridmonohydrat motsvarande 80 mg ziprasidon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 168,086 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Ziprasidon STADA 20 mg kapslar, hårda

Blå/vita kapslar, hård storlek nr. 4, längd ca. 14,3 mm

Ziprasidon STADA 40 mg kapslar, hårda

Blå kapslar, hård storlek nr. 3, längd ca. 15,9 mm

Ziprasidon STADA 50 mg kapslar, hårda

Vita kapslar, hård storlek nr. 1, längd ca. 19,4 mm

Ziprasidon STADA 80 mg kapslar, hårda
Blå/vita kapslar, hård storlek nr. 0, längd ca. 21,7 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ziprasidon är indicerat för behandling av vuxna patienter med schizofreni.

Ziprasidon 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 administreringssätt

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 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).

Pediatrisk 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 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 viktbaseade 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 barn och ungdomar med schizofreni har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För oral användning.

De hårda kapslarna ska sväljas hela, får inte tuggas och måste tas med måltid. Det är viktigt att inte tugga kapslarna eftersom det kan påverka i vilken omfattning läkemedlet absorberas av tarmen.

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 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).

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.

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.

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.

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.

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 Stada 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 jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Ziprasidon Stada 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.

Pediatrisk population

Erfarenhet från behandling med ziprasidon hos barn och ungdomar med schizofreni saknas.

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. 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. 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 de stämningsstabiliserande substanserna 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) 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 indikerar att ziprasidon är ett P-glykoprotein (p-gp)-substrat. Relevansen för detta *in vivo* är okänd, dock kan samtidig användning med kända p-gp hämmare såsom verapamil, makrolidantibiotika, kinidin, itrakonazol och ritonavir orsaka ökade plasmakoncentrationer av ziprasidon. Samtidig användning med p-gp inducerare, såsom rifampin och Johannesört, kan orsaka minskade koncentrationer av ziprasidon. Detta bör tas i beaktande om man avser att använda samtidig administrering.

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 seder. Det fanns inga tecken på teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Inga studier har genomförts på gravida kvinnor. Fertila kvinnor som får ziprasidon ska därför rådas att använda en lämplig antikonceptionsmetod. 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 STADA) 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 ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga. Ziprasidon bör inte användas under graviditet såvida inte absolut nödvändigt. Om utsättning av läkemedlet är nödvändig under graviditet, ska detta inte göras abrupt.

Amning

Det är inte känt om ziprasidon utsöndras i bröstmjölk. Patienterna ska inte amma om de tar ziprasidon. Om behandling är nödvändig bör man upphöra med amningen.

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). Den vanligast förekommande biverkan i schizofrenistudier var sedation och akatysi. I kliniska studier på bipolär mani var de vanligaste biverkningarna sedation, akatysi, extrapyramidala störningar och yrsel.

Tabellen nedan omfattar biverkningar från kombinerade korttidsstudier (4-6 veckor) på schizofreni med fasta doser samt korttidsstudier (3 veckor) på bipolär mani med flexibel dos. Biverkningarna hade ett möjligt eller troligt samband med ziprasidonbehandling och förekom i högre frekvens än med placebo. Ytterligare biverkningar som rapporterats efter lanseringen anges under frekvensen ”ingen känd frekvens” i kursiv stil i listan nedan.

Alla biverkningar anges efter organsystem och frekvens (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), 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.

Organsystem Frekvens	Biverkningar
<i>Infektioner och infestationer</i>	
Sällsynta	Rinit
<i>Blod och lymfsystemet</i>	
Sällsynta	Lymfopeni, eosinofili
<i>Immunsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mindre vanliga	Ökad aptit
Sällsynta	Hypokalcemi
<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga	Rastlöshet
Mindre vanliga	Agitation, oro, trångghetskänsla i halsen, mardrömmar
Sällsynta	Panikångest, depressiva symtom, bradyfreni, emotionell avtrubbning, anorgasmi
Ingen känd frekvens	Insomnia, mani/hypomani
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	Dystoni, akatysi, extrapyramidal störning, parkinsonism (inklusive kugghjulsstelhet, bradykinesi, hypokinesi), tremor, yrsel, sedation, somnolens, huvudvärk
Mindre vanliga	Generaliserad tonisk-klonisk kramp, tardiv dyskinesi, dyskinesi, ökat salivflöde,

Organsystem Frekvens	Biverkningar
Sällsynta Ingen känd frekvens	ataxi, dysartri, okulogyr kris, koncentrationsstörning, hypersomni, hypoestesi, parestesi, letargi Tortikollis, pares, akinesi, hypertonus, restless legs syndrom Malignt neuroleptikasyndrom, serotonin syndrom (se avsnitt 4.5), ansiktsförämnning
Ögon	
Vanliga	Dimsyn
Mindre vanliga	Fotofobi
Sällsynta	Amblyopi, synrubbing, ögonprurit, torra ögon
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Vertigo, tinnitus
Sällsynt	Öronvärk
Hjärtat	
Mindre vanliga	Palpitationer, takykardi
Sällsynta	Förlängt QT _c -intervall
Ingen känd frekvens	Torsade de pointes (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypertensiv kris, hypertension, ortostatisk hypotension, hypotension
Sällsynta	Systolisk hypertension, diastolisk hypertension, instabilt blodtryck
Ingen känd frekvens	Synkope, venös tromboembolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspne, halsont
Sällsynta	Hicka
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, muntorrhet, hypersalivering
Mindre vanliga	Diarre, dysfagi, gastrit, gastrointestinal obehagskänsla, svullen tunga, förtjockad tunga, flatulens
Sällsynta	Gastroesofagal reflux, lös avföring
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Ökning av leverenzym
Ingen känd frekvens	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Urtikaria, makulopapulära utslag, andra utslag, akne
Sällsynta	Psoriasis, allergisk dermatit, alopeci, ansiktssvullnad, erytem, papulära utslag, hudirritation
Ingen känd frekvens	Hypersensitivitet, angioödem, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskuloskeletalt stelhet
Mindre vanliga	Muskuloskeletalt obehag, muskelkramp, smärta i extremiteter, ledstelhet

Organsystem Frekvens	Biverkningar
Sällsynta	Trismus
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Sällsynta	Urininkontinens, dysuri, urinretention
Ingen känd frekvens	Enures
<i>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</i>	
Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
Sällsynta	Erektile dysfunktion, ökad erektion, galaktorre´, gynekomasti
Ingen känd frekvens	Priapism
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga	Asteni, trötthet
Mindre vanliga	Obehagskänsla i bröstkorgen, onormal gång, smärta, törst
Sällsynta	Pyrexia, värmekänsla
<i>Undersökningar</i>	
Sällsynta	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 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 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 placebo kontrollerad 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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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. Kardiiovaskulär 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 (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} -receptorer 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_C-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 ≥ 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 kväldsdos, 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.

Ziprasidons säkerhet har utvärderats för 267 barn och ungdomar (10 till 17 år) som medverkade i en multipeldos studier vid bipolär mani; totalt doserades 82 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.

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 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, benziso-tiazolylpiperasin (BITP) sulfoxid, BITP-sulfon, ziprasidonsulfoxid och S-metyldihydro-ziprasidon. 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 väg 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 aldehyddoxidas. 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 (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

Gängse 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

Ziprasidon STADA 20 mg kapslar, hårda

Innehållsämnen:

Laktosmonohydrat

Mikrocrystallin cellulose

Pregelatiniserad majsstärkelse

Croscarmellose sodium

Magnesiumstearat

Kapselskalet:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Indigokarmin (E132)

Erythrosin (E127)

Svart järnoxid (E172)

Ziprasidon STADA 40 mg kapslar, hårda

Innehållsämnen:

Laktosmonohydrat

Mikrocrystallin cellulose

Pregelatiniserad majsstärkelse

Croscarmellose sodium

Magnesiumstearat

Kapselskalet:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Indigokarmin (E132)

Erythrosin (E127)

Svart järnoxid (E172)

Ziprasidon STADA 60 mg kapslar, hårda

Innehållsämnen:

Laktosmonohydrat

Mikrocrystallin cellulose

Pregelatiniserad majsstärkelse

Croscarmellose sodium

Magnesiumstearat

Kapselskalet:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Ziprasidon STADA 80 mg kapslar, hårda

Innehållsämnen:

Laktosmonohydrat

Mikrocrystallin cellulose

Pregelatiniserad majsstärkelse

Croscarmellose sodium

Magnesiumstearat

Kapselskalet:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Indigokarmin (E132)

Erythrosin (E127)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ziprasidon STADA 20 mg kapslar, hårda

Aluminium/aluminium blister i en kartong innehållande 10, 14, 30, 56 eller 100 kapslar.

Ziprasidon STADA 40 mg kapslar, hårda

Aluminium/aluminium blister i en kartong innehållande 10, 14, 30, 56 eller 100 kapslar.

Ziprasidon STADA 60 mg kapslar, hårda

Aluminium/aluminium blister i en kartong innehållande 30, 56 eller 100 kapslar.

Ziprasidon STADA 80 mg kapslar, hårda

Aluminium/aluminium blister i en kartong innehållande 30, 56 eller 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 45841
40 mg: 45842
60 mg: 45843
80 mg: 45844

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-03-01

Datum för den senaste förnyelsen: 2017-01-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-08-21