

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziprasidone Sandoz 20 mg kapslar, hårda

Ziprasidone Sandoz 40 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 20 mg hård kapsel innehåller 20 mg ziprasidon (som ziprasidonhydrokloridmonohydrat)

Varje 40 mg hård kapsel innehåller 40 mg ziprasidon (som ziprasidonhydrokloridmonohydrat)

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje 20 mg hård kapsel innehåller 50,81 mg laktos (som monohydrat).

Varje 40 mg hård kapsel innehåller 101,61 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

20 mg kapslar, hårda – storlek 4 (längd: ca. 14,3 mm): ogenomskinlig blå överdel/ogenomskinlig, ljusblå underdel

40 mg kapslar, hårda – storlek 3 (längd: ca. 15,7 mm): ogenomskinlig blå överdel/ogenomskinlig, blå underdel

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 maximala 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).

Pediatrik population

Bipolär mani

Rekommenderad dos vid akut behandling av maniskt skov av bipolär sjukdom hos pediatrika patienter (i åldern 10 till 17 år) är 20 mg som enkeldos dag 1 i samband med måltid. Ziprasidon bör därefter delas upp i två dagliga doser som tas i samband med måltid och bör inom 1-2 veckor titreras upp till en måldos på 120-160 mg dagligen för patienter som väger ≥ 45 kg, eller till en måldos på 60-80 mg dagligen för patienter som väger < 45 kg. Efterföljande dosering bör anpassas efter 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 maximidosen då säkerhetsprofilen över denna maximidos (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 av ziprasidon hos pediatrika patienter med schizofreni har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Kapslarna tas en gång dagligen första dagen vid behandling av akut maniskt skov av bipolär sjukdom hos pediatrika patienter och i alla andra fall två gånger dagligen. Kapslarna ska sväljas hela, inte tuggas, eftersom detta kan påverka i hur hög grad ziprasidon tas upp i tarmen. De ska tas med vatten under eller omedelbart efter måltid.

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, sparfloracin, gatifloracin, moxifloracin, 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 inte 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 inte 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 EKG-kontroll innan behandlingen påbörjas.

Om hjärtsymtom uppträder, såsom palpitationer, yrsel, synkope eller kramper, bör risken för en malign hjärtarytmi beaktas och en kardiell utredning, inklusive 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 neuroleptikasyndrom (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.

Fallolyckor

Ziprasidon kan orsaka somnolens, svindel, postural hypotoni, gångrubbning, 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 ca 3-faldig ökning av risken för cerebrovaskulära biverkningar har setts i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier av dementa patienter med vissa atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientgrupper. Ziprasidon bör användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Ökad dödlighet hos äldre personer med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre personer med demens som behandlas med antipsykotika löper en något ökad risk att dö och/eller potentiellt få cerebrovaskulära biverkningar jämfört med obehandlade personer. Det finns inte tillräckliga data för att ge en säker bedömning av den exakta omfattningen av risken. Orsaken till den ökade risken är inte känd.

Ziprasidone Sandoz är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE ska alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med ziprasidon och förebyggande åtgärder vidtas.

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.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av ziprasidon vid behandling av pediatrika patienter med schizofreni har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Ziprasidone Sandoz innehåller laktos och natrium

Personer med de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist och glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård 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 inte utförts. En additiv effekt av ziprasidon och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Ziprasidon bör därför inte 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 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 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.

Karbamazepin och valproat

Det finns begränsat med data avseende samtidig administrering av de 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 inte nödvändigt. *In vitro*-data och data från djurstudier tyder på att ziprasidon kan vara ett P-glykoprotein (P-gp)-substrat. Relevansen för detta *in vivo* för människa är okänd. Eftersom ziprasidon är ett substrat för CYP3A4 och induktion av CYP3A4 och P-gp hänger ihop kan samtidig användning med inducerare av CYP3A4 och P-gp, såsom karbamazepin, rifampicin och Johannesört, orsaka minskade koncentrationer av ziprasidon.

Karbamazepin 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 signifikant 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 bortträngning från bindningsstället är därför inte sannolik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionstoxicitetsstudier har visat oönskade 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 som exponeras för antipsykotika (inklusive ziprasidon) under graviditetens tredje trimester löper risk för biverkningar, inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom som kan variera i svårighetsgrad och duration efter förlossningen. Det har förekommit rapporter om oro, hypertoni, hypotoni, skakningar, somnolens, respiratorisk distress och matvägran. Nyfödda ska 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

Inga adekvata och välkontrollerade studier på ammande kvinnor har gjorts. I en individuell rapport konstaterades att ziprasidon kunde påvisas i bröstmjölks. Patienterna ska rådas att inte amma om de får ziprasidon. Om behandling är nödvändig ska 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 framföra fordon och använda maskiner. Patienter som förväntas framföra fordon eller hantera maskiner ska uppmanas att iaktta försiktighet.

4.8 Biverkningar

Oralt administrerat ziprasidon har givits till cirka 6 500 vuxna patienter i kliniska studier (se avsnitt 5.1). De vanligaste biverkningarna i kliniska 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 ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($\geq 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

De biverkningar som räknas upp nedan kan också vara relaterade till den underliggande sjukdomen 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)
Infektioner och infestationer		Rinit			
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion	
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	

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)
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, huvudvärk	Dystoni, extra-pyramidal 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 neuroleptika-syndrom, serotonin-syndrom, ansikts-förlamning, pares	
Ögon		Dimsyn, synnedsättning	Okulogyr kris, fotofobi, torra ögon	Amblyopi, ögonklåda	
Öron och balansorgan			Vertigo, tinnitus, öronvärk		
Hjärtat		Takykardi	Palpitationer	Torsade de pointes	
Blodkär		Hypertoni	Hypertensiv kris, ortostatisk hypotoni, hypotoni	Systolisk hypertoni, diastolisk hypertoni, instabilt blodtryck	Venös embolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Åtstramande känsla i svalget, dyspné, orofaryngeal smärta	Laryngospasm, hicka	
Magtarmkanalen		Kräkningar, diarré, illamående, förstoppning, ökad salivavskildring, muntorrhet, dyspepsi	Dysfagi, gastrit, gastroesofageal refluxsjukdom, magbesvär, tungbesvär, 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	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Muskelstelhet	Tortikollis, muskelkramper, smärta i extremiteter, muskuloskeletala besvär, ledstelhet	Trismus	
Njurar och urinvägar			Urininkontinens, dysuri	Urinretention, enures	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Neonatalt utsättnings-syndrom	
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		Vikt-minskning, viktökning	Förlängt QT-intervall på EKG, avvikande resultat i leverfunktions-tester	Ökning av laktat-dehydrogenas	

I kliniska korttids- och långtidsstudier av ziprasidon vid schizofreni och bipolär mani var tonisk-kloniska kramper och hypotension mindre vanligt förekommande och uppträdde hos färre än 1 % av patienterna som behandlades med ziprasidon.

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 3 266 (0,1 %) ziprasidon-behandlade 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 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 en mild till måttlig dosrelaterad förlängning av QT-intervallet som var jämförbar med den som sågs 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 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 kardiella 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 interagerar också med serotonin 5HT2C-, 5HT1D-, samt 5HT1A-receptorer med en affinitet som är densamma som 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. Man fann inga klara belägg för något samband mellan dos och respons i ziprasidongrupperna. 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 biverkning i korttidsstudier (4-6 veckor) av schizofreni, var låg och identisk hos ziprasidon- och placebobehandlade patienter (båda 0,4 %). I en placebokontrollerad ettårig studie sågs en viktnedgång på i median 1-3 kg hos ziprasidonbehandlade patienter jämfört med i median 3 kg viktnedgång hos placebobehandlade patienter.

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

Resultat från en stor säkerhetsstudie genomförd efter lansering

I en randomiserad studie som genomfördes efter godkännandet följdes 18 239 schizofrenipatienter under ett års tid för att fastställa om ziprasidons påverkan på QTc-intervallet kan sammankopplas med en ökad risk för icke-självordsrelaterad dödlighet. Denna studie, som genomfördes under normala förhållanden inom klinisk praxis, visade inte på någon skillnad i frekvensen 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 och antal fall av plötslig död, dock sågs en numeriskt högre men ej statistiskt signifikant incidens av kardiovaskulär dödlighet hos ziprasidonbehandlade patienter. En statistiskt signifikant högre incidens av sjukhusinläggning av alla orsaker, 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 typ I med en akut manisk eller blandad episod, med eller utan psykotiska inslag. Förekomsten av psykotiska inslag vid studiestart var 49,7 %, 34,7 % och 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 vid det sista besöket (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 sjukhusinlagda patienter 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 peroralt 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 om 20 mg dag 1, titrerades därefter under 1-2 veckor i två dagliga doser, till en måldos om 120-160 mg dagligen för patienter som vägde ≥ 45 kg, eller 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 ≥ 45 kg respektive < 45 kg.

Pediatrika studier

Bipolär mani:

Ziprasidons säkerhet har utvärderats för 237 barn och ungdomar (10 till 17 år) som medverkade i kliniska studier med multipla doser vid bipolär mani. Totalt fick 31 barn och ungdomar med bipolär sjukdom typ 1 ziprasidon oralt under åtminstone 180 dagar.

I en 4-veckorsstudie av barn och ungdomar (10 till 17 år) med bipolär mani sågs inga skillnader mellan ziprasidon- och placebobehandlade patienter med avseende på genomsnittlig förändring av kroppsvikt, fasteblodglukos, totalkolesterol, LDL-kolesterol eller triglyceridnivåer från studiestarten.

Inga dubbelblinda kliniska studier har utförts med syfte att undersöka långtidseffekt och tolerabilitet för 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. Den absoluta biotillgängligheten är 60 % mätt vid en dos på 20 mg ziprasidon intagen 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 cirkulerande huvudmetaboliter, benzisotiazolpiperasin (BITP) -sulfoxid, BITP-sulfon, ziprasidonsulfoxid och S-metyldihydroziprasidon. Oförändrat ziprasidon utgör ungefär 44 % av den 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 aldehydoxidas. 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 signifikanta farmakokinetiska skillnader mellan rökare och icke-rökare.

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

I enlighet med att renalt clearance bidrar mycket lite till totalt clearance sågs inga progressiva ökningar av ziprasidonexponeringen vid administrering till patienter med varierande njurfunktion. Exponeringen hos patienter med lätt (kreatininclearance 30-60 ml/min), måttligt (kreatininclearance 10-29 ml/min) och allvarligt nedsatt njurfunktion (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 lätt 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 inte kända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet 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 avkomman observerades vid doser som förorsakade maternell toxicitet i form av minskad viktökning. Ökad perinatal dödlighet och försenad funktionell utveckling hos avkomman inträffade 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

Laktosmonohydrat

Stärkelse, pregelatiniserad

Magnesiumstearat

Kapselskal

20 mg-kapslar, hårda:

Indigokarmin (innehåller natrium) (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatin

Vatten

40 mg-kapslar, hårda:

Indigokarmin (innehåller natrium) (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatin

Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterkartor:

2 år

Burkar:

2 år

Efter det första öppnandet: 6 månader
Förvaras vid högst 30 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
För förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister
HDPE-burk försluten med polypropenlock

Förpackningsstorlekar:

Blisterkartor: 10, 14, 20, 30, 50, 56, 60, 98, 100 kapslar, hårda
Burk: 200 kapslar, hårda

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 46364
40 mg: 46365

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-10-25/2017-09-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-05-12