

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zeldox 20 mg kapsler, harde
Zeldox 40 mg kapsler, harde
Zeldox 60 mg kapsler, harde
Zeldox 80 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder ziprasidonhydrokloridmonohydrat ekvivalent med 20 mg, 40 mg, 60 mg eller 80 mg ziprasidon.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 20 mg kapsel inneholder 66,1 mg laktosemonohydrat.
Hver 40 mg kapsel inneholder 87,83 mg laktosemonohydrat.
Hver 60 mg kapsel inneholder 131,74 mg laktosemonohydrat.
Hver 80 mg kapsel inneholder 175,65 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard
20 mg – No. 4, blå/hvite kapsler merket “Pfizer” og ZDX 20
40 mg – No. 4, blå kapsler merket “Pfizer” og ZDX 40
60 mg – No. 3, hvite kapsler merket “Pfizer” og ZDX 60
80 mg – No. 2, blå/hvite kapsler merket “Pfizer” og ZDX 80

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Ziprasidon er indisert for behandling av schizofreni hos voksne.

Ziprasidon er indisert ved behandling av maniske eller blandede episoder av moderat alvorlighetsgrad i forbindelse med bipolar lidelse hos voksne og hos barn og ungdom i alderen 10 – 17 år (forebygging av episoder i forbindelse med bipolar lidelse er ikke fastslått –se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt dose ved akutt behandling av schizofreni og bipolar mani er 40 mg to ganger daglig tatt sammen med mat. Avhengig av individuell klinisk status kan dosen deretter justeres til maksimalt 80 mg to ganger daglig. Hvis indisert, kan den maksimale anbefalte dose på 80 mg to ganger daglig nås allerede tredje behandlingsdag.

Det er spesielt viktig å ikke overskride maksimal dose da sikkerhetsprofilen for doser over 160 mg/dag ikke er bekreftet og ziprasidon er assosiert med doserelatert forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ved vedlikeholdsbehandling av schizofrenipasienter skal laveste effektive dose ziprasidon gis. I mange tilfeller kan en dose på 20 mg to ganger daglig være tilstrekkelig.

Eldre

En lavere startdose er ikke rutinemessig indisert, men bør overveies for personer som er 65 år og eldre når kliniske faktorer tilsier det.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Lavere dose bør vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Bipolar mani

Anbefalt dose i akutt behandling av bipolar mani til barn (i alderen 10 til 17 år) er en enkeltdose på 20 mg på dag 1, tatt med mat. Ziprasidon skal deretter administreres med mat i to daglige doser, og skal titreres opp over 1-2 uker til et forventet doseringsområde på mellom 120 – 160 mg/dag for pasienter som veier ≥ 45 kg, eller til et forventet doseringsområde på mellom 60 – 80 mg/dag for pasienter < 45 kg. Videre dosering skal justeres basert på individuell klinisk status innenfor doseområdet 60 – 160 mg/dag for pasienter som veier ≥ 45 kg, eller 40 – 80 mg/dag for pasienter som veier < 45 kg. Asymmetrisk dosering, med morgendoser 20 mg eller 40 mg lavere enn kveldsdosen, var tillatt i den kliniske studien. (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Det er spesielt viktig å ikke overskride den vektbaserte maksimaldosen ettersom sikkerhetsprofilen over maksimaldose (160 mg/dag for barn ≥ 45 kg og 80 mg/dag for barn < 45 kg) ikke er stadfestet, og ziprasidon er forbundet med doserelatert forlengelse av QT-intervall (se pkt. 4.3 og 4.4).

Schizofreni

Sikkerhet og effekt av ziprasidon til barn med schizofreni er ikke fastslått (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmetode

Til oral bruk.

Kapslene skal tas med mat og svelges hele uten å tygges, knuses eller åpnes på forhånd, fordi det kan påvirke absorpsjonen av legemidlet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Kjent forlengelse av QT-intervall. Medfødt langt QT-syndrom. Nylig akutt hjerteinfarkt. Ikke-kompensert hjertesvikt. Arytmier som behandles med klasse IA og III antiarytmika.

Samtidig behandling med legemidler som forlenger QT-intervall slik som klasse IA og klasse III antiarytmika, arsenikktrioksid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, dolasetronmesylat, meflokin, sertindol eller cisaprid (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Medisinsk sykehistorie, inkludert familieanamnese, og klinisk undersøkelse bør foretas for å identifisere pasienter hvor behandling med ziprasidon ikke er anbefalt (se pkt. 4.3).

QT-intervall

Ziprasidon forårsaker en mild til moderat doserelatert forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 4.8 og 5.1).

Ziprasidon bør ikke gis sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med signifikant bradykardi. Elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi og hypomagnesemi øker risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres før behandling med ziprasidon startes. EKG-undersøkelse bør vurderes før behandlingen startes hos pasienter med stabil hjertesykdom.

Hvis kardiale symptomer som palpitasjoner, vertigo, synkope eller krampeanfallet oppstår, bør muligheten for malign hjerterytmie vurderes og kardial utredning, inkludert EKG utføres. Hvis QTc-intervallet er >500 ms anbefales det å avbryte behandlingen (se pkt. 4.3).

Sjeldne tilfeller av torsade de pointes er rapportert etter markedsføring hos pasienter som fikk behandling med ziprasidon, og som hadde mange kompliserende risikofaktorer.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ziprasidon i behandling av schizofreni er ikke fastslått hos barn og ungdom (se pkt. 5.1).

Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

MNS er en sjelden, men potensiell fatal tilstand, som har blitt rapportert i forbindelse med antipsykotiske legemidler, inklusive ziprasidon. Alle antipsykotiske legemidler skal umiddelbart seponeres ved behandling av MNS.

Alvorlige hudbivirkninger

Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert ved bruk av ziprasidon. DRESS er en kombinasjon av tre eller flere av følgende: Hudreaksjon (som utslett eller eksfoliativ dermatitt), eosinofili, feber, lymfadenopati og en eller flere systemiske komplikasjoner som hepatitt, nefritt, pneumonitt, myokarditt og perikarditt.

Andre alvorlige hudbivirkninger, som Stevens-Johnsons syndrom, har blitt rapportert ved bruk av ziprasidon.

Alvorlige hudbivirkninger er av og til fatale. Behandling med ziprasidon skal avsluttes dersom alvorlige hudbivirkninger oppstår.

Tardive dyskinesier

Ziprasidon har et potensiale til å forårsake tardive dyskinesier eller andre tardive ekstrapyramidale syndromer etter lang tids behandling. Pasienter med bipolar lidelse er kjent for å være spesielt utsatt for denne typen symptomer. Dette forekommer hyppigere ved økt behandlingstid og økende alder. Dosereduksjon eller seponering bør overveies dersom tegn og symptomer på tardive dyskinesier oppstår hos en pasient som får ziprasidon.

Fall

Ziprasidon kan forårsake somnolens, svimmelhet, postural hypotensjon og forstyrret ganglag som kan føre til fall. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med høyere risiko (f.eks. eldre eller personer med svekket helse). En lavere startdose bør vurderes (se pkt. 4.2).

Krampeanfall

Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med tidligere krampeanfall.

Nedsatt leverfunksjon

Det mangler erfaring hos pasienter med alvorlig leverinsuffisiens og ziprasidon bør brukes med forsiktighet i denne gruppen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Legemidler som inneholder laktose

Kapselen inneholder laktose (se pkt. 6.1). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Zeldox inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel. Pasienter på natriumfattige dietter kan informeres om at dette legemidlet er så godt som "natriumfritt".

Økt risiko for cerebrovaskulære hendelser hos demente

I randomiserte placebo-kontrollerte kliniske studier ble det hos demente sett en ca. tre ganger høyere risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med noen atypiske antipsykotika. Mekanismen bak denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Zeldox skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for å få slag.

Økt mortalitet hos eldre personer med demens

Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre personer med demens som behandles med antipsykotika, har en liten forhøyet risiko for død og/eller potensielt cerebrovaskulære bivirkninger sammenlignet med de som ikke behandles. Utilstrekkelige data gjør at det ikke kan gis et sikkert estimat på nøyaktig størrelsesorden av denne risikoen, og årsaken til en forhøyet risiko er ikke kjent.

Zeldox er ikke godkjent til behandling av demensrelaterte atferdsforstyrrelser.

Venøs tromboembolisme

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert med antipsykotiske legemidler. Da pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med ziprasidon og forebyggende tiltak iverksettes.

Priapisme

Tilfeller med priapisme har blitt rapportert ved bruk av antipsykotika, inkludert ziprasidon. Som med andre psykotrope legemidler, har denne bivirkningen verken vist seg å være doseavhengig eller korrelere med behandlingsvarigheten.

Hyperprolaktinemi

Ziprasidon kan som andre dopamin D2-reseptor antagonist øke prolaktinnivået. Forstyrrelser slik som galaktorré, amenorré, gynekomasti og impotens har blitt rapportert med stoffer som øker mengden av prolaktin. Langvarig hyperprolaktinemi assosiert med hypogonadisme, kan føre til redusert bentetthet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske og farmakodynamiske studier med ziprasidon og andre preparater som forlenger QT-intervallet er ikke utført. En additiv effekt mellom ziprasidon og disse preparatene kan ikke utelukkes, og ziprasidon skal derfor ikke gis sammen med legemidler som forlenger QT-intervallet slik som klasse IA og klasse III antiarytmika, arsenikktrioksid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin, dolasetronmesylat, meflokin, sertindol eller cisaprid (se pkt. 4.3).

Det er ikke utført interaksjonsstudier med ziprasidon i kombinasjon med andre legemidler hos barn.

CNS legemidler/alkohol

Sett i lys av dets primære CNS-effekter, bør det utvises forsiktighet når ziprasidon inntas i kombinasjon med andre sentralt virkende medikamenter og alkohol.

Effekt av ziprasidon på andre legemidler

En *in vivo* studie med dekstrometorfan viste ingen markert hemming av CYP2D6 ved plasmakonsentrasjoner 50 % lavere enn de som oppnås etter bruk av 40 mg ziprasidon to ganger daglig. *In vitro* data indikerte at ziprasidon kan være en moderat hemmer av CYP2D6 og CYP3A4. Det er imidlertid lite sannsynlig at ziprasidon vil ha noen klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres via disse cytokrom P450 isoenzymene.

Orale antikonsepsjonsmidler - administrasjon av ziprasidon medførte ingen signifikant endring av farmakokinetikken til østrogen (etinyløstradiol, et CYP3A4 substrat) eller progesteronforbindelser.

Litium - samtidig administrering av ziprasidon hadde ingen effekt på farmakokinetikken til litium. Da ziprasidon og litium er assosiert med kardiaale ledningsforandringer, kan kombinasjonen representere en fare for farmakodynamiske interaksjoner, inkludert arytmier. I kliniske kontrollerte studier ble det imidlertid ikke demonstrert noe økt klinisk risiko når kombinasjonen av ziprasidon og litium ble sammenlignet med litium alene.

Det foreligger begrensede data med hensyn til samtidig medisinerings med det stemningsstabiliserende legemidlet karbamazepin. En farmakokinetisk interaksjon av ziprasidon med valproat er usannsynlig, fordi disse to legemidlene mangler felles metabolismeveier. I en studie på pasienter viste en samtidig administrering av ziprasidon og valproat at gjennomsnittskonsentrasjonen til valproat ble liggende innenfor det terapeutiske området sammenlignet med valproat administrert med placebo.

Effekter av andre legemidler på ziprasidon

CYP 3A4-hemmeren ketokonazol (400 mg/dag), som også hemmer p-gp (P-glykoprotein), økte serumkonsentrasjonen av ziprasidon med <40 %. Serumkonsentrasjonen av S-metyldihydroziprasidon og ziprasidonsulfoksid ved forventet T_{max} for ziprasidon økte med henholdsvis 55% og 8%. Ingen ytterligere QTc-forlengelse ble observert. Endringer i farmakokinetikken grunnet samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hemmere vil sannsynligvis ikke være av klinisk betydning, og dosejustering er derfor ikke nødvendig. *In vitro*-data og data fra dyrestudier antyder at ziprasidon kan være et P-glykoprotein (p-gp) substrat. *In vivo*-relevansen for mennesker forblir ukjent. Da ziprasidon er et substrat av CYP3A4 og induksjon av CYP3A4 og p-gp er relatert til hverandre, kan samtidig administrering av induktorer av CYP3A4 og p-gp, som karbamazepin, rifampicin og johannesurt føre til redusert konsentrasjon av ziprasidon.

Karbamazepinbehandling, 200 mg to ganger daglig i 21 dager, medførte en reduksjon på ca. 35% i eksponeringen av ziprasidon.

Antacida - gjentatte doser av aluminium og magnesiumholdige antacida eller cimetidin hadde ingen klinisk signifikant innvirkning på farmakokinetikken til ziprasidon tatt sammen med mat.

Serotonerge legemidler

Det har i enkelttilfeller vært rapporter om serotonergt syndrom tidvis assosiert med terapeutisk bruk av ziprasidon i kombinasjon med andre serotonerge legemidler slik som SSRIer (se pkt. 4.8).

Symptomene på serotonergt syndrom kan inkludere forvirring, agitasjon, feber, svetting, ataksi, hyperrefleksi, myoklonus og diaré.

Proteinbinding

Ziprasidon bindes i utstrakt grad til plasmaproteiner. *In vitro* plasmaproteinbinding av ziprasidon ble ikke endret av warfarin eller propranolol, to legemidler med høy proteinbinding. Ziprasidon endret heller ikke bindingen av disse legemidlene i human plasma. Potensialet for legemiddelinteraksjoner med ziprasidon på grunn av fortrenkning er derfor usannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonstoksiske studier har vist uønskede effekter på reproduksjonsprosessen ved doser som er assosiert med maternell toksisitet og/eller sedasjon. Det var ingen holdepunkter for teratogene effekter (se pkt. 5.3).

Graviditet

Ingen studier er gjennomført hos gravide kvinner. Siden erfaring hos menneske er begrenset, anbefales ikke bruk av ziprasidon under graviditet med mindre fordelen for mor oppveier mulig risiko for barnet.

Antipsykotika klasseeffekt

Nyfødte barn som eksponeres for antipsykotika (inkludert ziprasidon) under siste trimester av svangerskapet kan få bivirkninger som inkluderer ekstrapyramidale symptomer og/eller seponeringssymptomer, med varierende alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det er rapportert agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, pustevansker, eller vanskeligheter med matinntak. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye. Zeldox bør ikke brukes under graviditet med mindre det helt nødvendig. Dersom seponering under svangerskapet er nødvendig, bør det ikke gjøres brått.

Amming

Det finnes ingen tilstrekkelige eller godt kontrollerte studier hos ammende kvinner. Én kasusrapport påviste ziprasidon i morsmelk. Pasienter bør frarådes å amme når de får ziprasidon. Amming bør opphøre dersom behandling er påkrevet.

Fertilitet

Det finnes ingen tilstrekkelige eller godt kontrollerte studier hos kvinner og menn som eksponeres for ziprasidon.

Prevensjonsmidler – Fertile kvinner som får ziprasidon, bør rådes til å bruke egnet prevensjonsmiddel.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ziprasidon kan forårsake somnolens og kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som antas å kjøre bil eller bruke maskiner bør derfor advares om dette.

4.8 Bivirkninger

Ziprasidon har blitt administrert oralt til ca 6500 voksne individer i kliniske utprøvinger (se pkt. 5.1). De mest vanlige legemiddelbivirkningene ved behandling av schizofreni i kliniske utprøvinger var insomni, somnolens, hodepine og agitasjon. Ved behandling av bipolar mani i kliniske utprøvinger var de mest vanlige legemiddelbivirkningene sedasjon, hodepine og somnolens.

Tabellen nedenfor inneholder legemiddelbivirkninger basert på kontrollerte studier av schizofreni og bipolar mani.

Legemiddelbivirkningene er listet etter klasse og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkningene listet nedenfor kan også være forbundet med den underliggende sykdommen og/eller samtidig inntak av andre medisiner.

Organklasse-system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	Anafylaktisk reaksjon	
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Rhinitt			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Lymfopeni, økt antall eosinofile	
Endokrine sykdommer			Hyperprolaktinemi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Økt appetitt	Hypokalsemi	
Psykiatriske lidelser	Insomni	Mani, agitasjon, angst, rastløshet	Panikkanfall, mareritt, nervøsitet, depressive symptomer, redusert libido	Hypomani, bradyfreni, anorgasmi, flat affekt	
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, hodepine	Dystoni, ekstrapyramidale forstyrrelser, parkinsonisme, tardiv dyskinesi, dyskinesi, hypertoni, akatisi, tremor, svimmelhet, sedasjon	Synkope, grand mal konvulsjon, ataksi, akinesi, restless legs-syndrom, ganglagsforstyrrelser, sikling, paraestesi, hypoestesi, dysartri, oppmerksomhetsforstyrrelser, hypersomni, letargi	Malignt nevroleptikas yndrom, serotonergt syndrom, nedhengende ansikt (facial droop), parese	
Øyesykdommer		Uklart syn, nedsatt syn	Okulogyre kriser, fotofobi, tørre øyne	Amblyopi, kløe i øynene	
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo, tinnitus, smerter i øret		
Hjertesykdommer		Takykardi	Palpitasjoner	Torsade de pointes	
Karsykdommer		Hypertensjon	Hypertensiv krise, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon	Systolisk hypertensjon, diastolisk hypertensjon, labilt blodtrykk	Venøs embolisme

Organklasse-system	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Tetthet i halsen, dyspné, orofaryngeal smerte	Laryngospasme, hikke	
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast, diaré, kvalme, forstoppelse, økt spyttsekresjon, munntørrehet, dyspepsi	Dysfagi, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominalt ubehag, tungsykdom, flatulens	Løs avføring	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Urtikaria, makulopapuløst utslett, akne, alopeci	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), psoriasis, angioødem, allergisk dermatitt, hovent ansikt, erytem, papuløst utslett, hudirritasjon	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Rigiditet i muskler	Torticollis, muskelspasmer, smerter i ekstremitetene, ubehag i muskelskjelettapparatet, leddstivhet	Trismus	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urininkontinens, dysuri	Urinretensjon, enurese	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				Abstinenssyndrom hos nyfødte	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Seksuell dysfunksjon hos menn	Galaktoré, gynekomasti, amenoré	Priapisme, økt ereksjon, erektil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssedet		Pyreksi, smerte, asteni, tretthet	Ubehag i brystet, tørste	Varmefølelse	

Organklasse-system	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Undersøkelser		Vektøkning, vektreduksjon	Forlenget QT-intervall ved elektrokardiogram, unormale resultater på leverfunksjonstester	Økt nivå av laktat dehydrogenase i blodet	

I korttids- og langtidsstudier ved behandling av schizofreni og bipolar mani var hyppigheten av tonisk kloniske anfall og hypotensjon mindre vanlig, og inntraff for mindre enn 1% av pasientene som ble behandlet med ziprasidon.

Ziprasidon forårsaker mild til moderat doserelatert forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 5.1). I studier ved behandling av schizofreni ble en økning på 30-60 ms sett i 12,3% (976 / 7941) av EKG-målingene fra ziprasidonbehandlede pasienter og 7,5% (73 / 975) av EKG-målinger fra placebobehandlede pasienter. En forlengelse på > 60 ms ble sett i målinger fra 1,6% (128 / 7941) og 1,2% (12 / 975) hos henholdsvis ziprasidonbehandlede og placebobehandlede pasienter. Nyforekomst av QTc-intervallforlengelse over 500 ms var 3 av totalt 3266 (0,1%) ziprasidonbehandlede pasienter og 1 av totalt 538 (0,2%) placebobehandlede pasienter. Tilsvarende funn ble observert i kliniske studier ved behandling av bipolar mani.

I kliniske studier av langvarig vedlikeholdsbehandling ved schizofreni, ble det av og til observert forhøyede prolaktin-nivåer hos ziprasidonbehandlede. For de fleste pasientene ble dette normalisert uten seponering av behandlingen. For øvrig var potensielle kliniske manifestasjoner (f.eks. gynekomasti og brystforstørrelse) sjeldne.

Pediatrisk populasjon

I placebo-kontrollert studier med pasienter med bipolar lidelse (alder 10-17 år) var de hyppigste bivirkningene (rapportert med en frekvens >10%) sedasjon, søvnighet, hodepine, fatigue, kvalme, svimmelhet, oppkast, nedsatt appetitt og ekstrapyramidaleforstyrrelser. I en placebo-kontrollert studie med pasienter med schizofreni (alder 13–17 år) var de hyppigste bivirkningene (rapportert med en frekvens >10%) søvnighet, og ekstrapyramidaleforstyrrelser. Den pediatriske sikkerhetsprofilen til ziprasidon var generelt lik profilen for voksne. Høy forekomst av sedasjon og somnolens ble imidlertid observert i pediatriske studier.

Ziprasidon ble forbundet med en mild til moderat doserelatert forlengelse av QT-intervallet i pediatriske kliniske studier, tilsvarende det som er sett hos den voksne populasjonen. Tonisk-kloniske kramper og hypotensjon ble ikke rapportert i den placebokontrollerte kliniske utprøvingen hos barn med bipolar lidelse.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering av ziprasidon er begrenset. Det høyestbekreftede enkeltinntak av ziprasidon er 12 800 mg. I dette tilfellet ble det sett ekstrapyramidale symptomer og et QTc-intervall på 446 ms (uten kardial sequele). Generelt er ekstrapyramidale symptomer, somnolens, tremor og angst de mest vanlig rapporterte symptomer etter en overdose.

Mulighet for nedsatt bevissthet, krampeanfall eller dystonireaksjon i hode og nakke etter overdose kan medføre risiko for aspirasjon ved fremkalt brekning. Kardiovaskulær overvåkning bør igangsettes umiddelbart og bør inkludere kontinuerlig EKG-monitorering for å oppdage mulig arytmi. Det er intet spesifikt antidot mot ziprasidon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika, indolderivater, ATC-kode: N05A E04

Ziprasidon har høy affinitet for dopamin type 2 (D₂)-reseptorer og vesentlig høyere affinitet for serotonin type 2_A (5HT_{2A})-reseptorer. Reseptorblokkade 12 timer etter en enkelt dose på 40 mg var over 80 % for serotonin type 2_A og større enn 50 % for D₂ målt ved positron-emisjon-tomografi (PET). Ziprasidon interagerer også med serotonin 5HT_{2C}, 5HT_{1D} og 5HT_{1A}-reseptorer hvor affiniteten for disse bindingsstedene er lik eller større enn affiniteten for D₂-reseptoren. Ziprasidon har moderat affinitet for neuronale serotonin og noradrenalin-transportører. Ziprasidon viser moderat affinitet for histamin H(1)- og alfa(1)-reseptorer. Ziprasidon viser ubetydelig affinitet for muskarin M(1)-reseptorer.

Ziprasidon er vist å være antagonist til både serotonin type 2_A (5HT_{2A}) og dopamin type 2 (D₂)-reseptorer. Det er foreslått at den terapeutiske aktiviteten delvis er mediert gjennom denne kombinasjon av antagonistisk aktivitet. Ziprasidon er også en potent antagonist ved 5HT_{2C} og 5HT_{1D}-reseptorer, en potent agonist ved 5HT_{1A}-reseptor, og hemmer neuronalt reopptak av noradrenalin og serotonin.

Ytterligere informasjon om kliniske studier

Schizofreni

I en 52 ukers studie var ziprasidon effektivt for vedlikehold av klinisk forbedring ved fortsatt behandling hos pasienter som viste en initial behandlingsrespons: det var ingen klare holdepunkter for et dose-responsforhold mellom ziprasidongruppene. I denne studien, som inkluderte pasienter med både positive og negative symptomer, ble effekten av ziprasidon vist ved både positive og negative symptomer.

Nyforekomsten av vektøkning som ble rapportert som bivirkninger i korttidsstudiene (4-6 uker) ved behandling av schizofreni var lav og identisk mellom ziprasidonbehandlede og placebobehandlede pasienter (begge 0,4%). I en ett års placebokontrollert studie var median vekttap 1-3 kg hos ziprasidonbehandlede pasienter sammenlignet med 3 kg median vekttap hos placebobehandlede pasienter.

I en dobbeltblind sammenlignende studie ved behandling av schizofreni ble metabolske parametere, inklusive vekt og fastende insulinnivå, totalt kolesterol og triglyserider og en insulinresistensindeks (IR) målt. Hos pasienter som fikk ziprasidon ble det ikke observert signifikante endringer fra baseline for noen av disse metabolske parametrene.

Resultater fra en stor sikkerhetsstudie utført etter markedsføring

Det ble utført en randomisert studie etter markedsføring der 18239 schizofrene pasienter ble fulgt opp med en observasjonstid på 1 år. Studien ble utført for å avgjøre om ziprasidons effekt på QTc-intervaller forbundet med forhøyet risiko for ikke-selvmed mortalitet og ble utført som en naturalistisk studie i henhold til vanlig klinisk praksis. Det ble ikke sett noen forskjell i total ikke-selvmed mortalitet mellom pasienter behandlet med ziprasidon og olanzapin (primært endepunkt). Det ble heller ikke sett noen forskjell i sekundære endepunkter, som var mortalitet uansett årsak, mortalitet på grunn av selvmed eller mortalitet forårsaket av plutselig død. Imidlertid ble det sett en ikke signifikant numerisk høyere nyforekomst av kardiovaskulær mortalitet i ziprasidongruppen. En statistisk signifikant høyere nyforekomst av sykehusinnleggelse uansett årsak ble også sett i ziprasidon-gruppen, i hovedsak på grunn av forskjell i antall psykiatriske sykehusinnleggelser.

Bipolar mani

Effekten av ziprasidon hos voksne med mani ble fastslått i to placebokontrollerte, dobbelblinde 3-ukers-studier som sammenlignet ziprasidon med placebo og i en dobbelblind 12-ukers-studie som sammenlignet ziprasidon med haloperidol og placebo. Studiene inkluderte ca 850 pasienter som oppfylte DSM-IV kriteriene for bipolar I lidelse med en akutt manisk eller blandet episode, med eller uten psykotiske trekk. Tilstedeværelsen av psykotiske trekk ved baseline var 49,7%, 34,7% og 34,9 %. Effekten ble vurdert ved bruk av Mania Rating Scale (MRS). Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) skala var enten en co-primær eller den viktigste sekundære effektvariablen i disse studiene. Ziprasidonbehandlingen (40-80 mg to ganger daglig, gjennomsnittlig daglig dose 120 mg) resulterte i statistisk signifikant større forbedring i både MRS og CGI-S skår ved siste besøk (3 uker) sammenlignet med placebo. I 12-ukers-studien ga behandlingen med haloperidol (gjennomsnittlig daglig dose 16 mg) signifikant større reduksjon i MRS skår sammenlignet med ziprasidon (gjennomsnittlig daglig dose 121 mg). Ziprasidon viste sammenlignbar effekt med haloperidol med hensyn til andel av pasientene som opprettholdt behandlingsrespons fra uke 3 til uke 12.

Effekten av ziprasidon i behandling av bipolar I lidelse hos barn (10 til 17 år gamle) ble evaluert i en fire-ukers placebo-kontrollert utprøving (n=237) hos hospitaliserte eller polikliniske pasienter som oppfylte DSM-IV kriteriene for bipolar I lidelse manisk eller blandet episode, med eller uten psykotiske trekk, og hadde en Y-MRS score ≥ 17 ved baseline. I denne dobbeltblindede placebokontrollerte studien sammenlignet man fleksibelt dosert oral ziprasidon (80 – 160 mg/dag (40 – 80 mg 2 ganger daglig) i todelt dose for pasienter som veier ≥ 45 kg, og 40 – 80 mg/dag (20 – 40 mg to ganger daglig) for pasienter som veier <45 kg) med placebo. Ziprasidon ble administrert som en enkelt dose på 20 mg den første dagen, deretter titrert opp over 1 – 2 uker, i to daglige doser, til et forventet doseringsområde på 120 – 160 mg/dag for pasienter som veier ≥ 45 kg, eller 60 – 80 mg/dag for pasienter som veier <45 kg. Asymmetrisk dosering, med morgendoser 20 mg eller 40 mg lavere enn kveldsdosene var akseptert. Ziprasidon var bedre enn placebo i endring fra baseline til uke 4 på den totale Y-MRS-score. I denne kliniske studien var gjennomsnittlig administrert daglig dose 119 mg og 69 mg til pasienter som veide henholdsvis ≥ 45 kg, og <45 kg.

Det er ingen kliniske langsiktige studier hos voksne pasienter som undersøker effekten av ziprasidon for å forebygge nytt anfall med maniske/depressive symptomer.

Pediatrike studier

Bipolar mani

Sikkerhet ved ziprasidon har blitt undersøkt hos 237 pediatrike pasienter (alder 10 til 17 år) som deltok i kliniske utprøvinger med gjentatt dosering ved bipolar mani. Totalt 31 pediatrike pasienter med bipolar I lidelse fikk dosering med oral ziprasidon i minst 180 dager.

I en 4-ukers studie med pediatrike pasienter (10 – 17 år) med bipolar mani, var det ingen forskjeller mellom ziprasidon- og placebo-pasienter i gjennomsnittlig endring fra baseline i kroppsvekt, fastende glukose, totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserid-nivåer.

Effekten av ziprasidon i behandlingen av bipolar I lidelse ble evaluert i en studie etter markedsføring hos pediatriske pasienter (n = 171 [sikkerhetspopulasjon]; n = 168 [ITT-populasjon]) som oppfylte DSM-5-kriteriene for bipolar I lidelse (manisk eller blandet) ved baseline. Studien sammenlignet fleksibelt dosert oral ziprasidon (80-160 mg/dag [40-80 mg BID] for pasienter som veier ≥ 45 kg; 40-80 mg/dag [20-40 mg BID] for pasienter som veier < 45 kg) med placebo over en 4 ukers periode. Studien viste at ziprasidon var bedre enn placebo i endring fra baseline til uke 4 på den totale Y-MRS-score. Studien observerte ingen relevante forskjeller mellom ziprasidon- og placebopasienter i gjennomsnittlig endring fra baseline i fastende glukose, totalkolesterol, LDL-kolesterol eller triglyseridnivåer.

Det foreligger ingen dobbeltblindede kliniske langtidsstudier hvor man har undersøkt effekten og toleransen av ziprasidon hos barn og unge.

Det foreligger ingen kliniske langtidsstudier i pediatriske pasienter hvor effekten av ziprasidon undersøkes ved forbygging av nytt anfall med maniske/depressive symptomer.

Schizofreni

Det pediatriske schizofreniprogrammet var en kortvarig, 6 ukers placebokontrollert studie (A1281134) etterfulgt av en 26 ukers åpen forlengelsesstudie (A1281135) som var designet for å gi informasjon om effekt, sikkerhet og toleranse av oral ziprasidon (40–80 mg to ganger daglig til måltider) under den langsiktige administreringen hos unge pasienter i alderen 13 til og med 17 år, med schizofreni. Zeldox-studien hos pediatriske pasienter med schizofreni ble avsluttet av Pfizer på grunn av manglende effekt (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal serumkonsentrasjon oppnås 6-8 timer etter gjentatt oral dosering tatt sammen med mat. Den absolutte biotilgjengelighet av en 20 mg dose er 60% tatt sammen med mat. Farmakokinetikkstudier har vist at biotilgjengeligheten av ziprasidon økte med opptil 100% ved samtidig inntak av mat. Det anbefales derfor at ziprasidon tas sammen med mat.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca 1,1 l/kg. Ziprasidon er mer enn 99% proteinbundet i serum.

Biotransformasjon og eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid for ziprasidon etter oral administrasjon er 6,6 timer. Steady state nåes i løpet av 1-3 dager. Gjennomsnittlig clearance av ziprasidon gitt intravenøst er 5 ml/min/kg. Ca 20% av dosen utskilles i urin, og ca 66% i fæces.

Ziprasidon viser lineær kinetikk i det terapeutiske doseområdet på 40-80 mg to ganger daglig gitt sammen med mat.

Ziprasidon blir i stor grad metabolisert etter oral administrasjon, og bare en liten mengde ($< 1\%$) blir utskilt i urin eller fæces ($< 4\%$) som uforandret ziprasidon. Ziprasidon er primært utskilt via tre foreslåtte metabolismeveier resulterende i fire sirkulerende hovedmetabolitter, benzisotiazol piparazine (BITP) sulfoksid, BITP sulfon, ziprasidonsulfoksid og S-metyldihydroziprasidon. Uforandret ziprasidon representerer ca. 44% av den totale medikamentrelaterte mengde i serum.

Ziprasidonmetaboliseres primært via to veier: reduksjon og metylering, for å generere S-metyldihydroziprasidon som svarer for ca. to tredjedeler av metabolismen, og oksidativ metabolisme som svarer for den andre tredjedelen. *In vitro* studier som bruker subcellulære leverfraksjoner fra menneske, indikerer at S-metyldihydroziprasidon genereres i to trinn. Disse studiene indikerer at det

første trinnet primært medieres av kjemisk reduksjon ved glutation, samt av enzymatisk reduksjon ved aldehydoksidasen. Det andre trinnet er metylering mediert av tiolmetyltransferase. *In vitro*-studier indikerer at CYP3A4 er det viktigste cytokrom P450-systemet som katalyserer den oksidative metabolismen av ziprasidon, med et potensielt mindre bidrag fra CYP1A2.

Ziprasidon, S-metyldihydroziprasidon og ziprasidon sulfoksid ved testing *in vitro* deler egenskaper, som mulig predikerer en QTc-forlengende effekt. S-metyldihydroziprasidon blir hovedsakelig eliminert i fæces, ved biliær ekskresjon med et mindre bidrag av CYP3A4-katalysert metabolisme. Ziprasidonsulfoksidet blir eliminert via renal ekskresjon og ved sekundær metabolisme katalysert av CYP 3A4.

Spesielle pasientgrupper

Farmakokinetisk screening av pasienter har ikke påvist noen signifikant farmakokinetisk forskjell mellom røykere og ikke-røykere.

Ingen klinisk signifikant forskjell i farmakokinetikken med hensyn til alder eller kjønn er observert for ziprasidon. Farmakokinetikken for ziprasidon hos pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år var lik som for voksne når man korreterer for ulikheter i kroppsvekt.

I overensstemmelse med at renalclearance i liten grad bidrar til total clearance, ble det ikke sett noen progressiv økning av ziprasidon da ziprasidon ble gitt til pasienter med varierende nyrefunksjon. Påvirkning hos pasienter med mild (kreatininclearance 30-60 ml/min), moderat (kreatininclearance 10-29 ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dialyseavhengig) var 146%, 87% og 75% sammenlignet med friske (kreatininclearance >70 ml/min) etter oral dosering på 20 mg to ganger daglig i 7 dager. Det er ukjent om serumkonsentrasjonen av metabolittene øker hos slike pasienter.

Ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B) forårsaket av cirrhose, var serumkonsentrasjonen etter oral dosering 30% høyere og terminal halveringstid var ca 2 timer lenger enn hos normale pasienter. Effekten av nedsatt leverfunksjon på serumkonsentrasjonen av metabolittene er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsdata avdekker ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensiale. Reproduksjonsstudier hos rotter og kaniner har ikke gitt holdepunkter for teratogenitet. Uønskede effekter på fertilitet og redusert vekt hos avkom ble observert ved doser som forårsaket maternell toksisitet som redusert vektøkning. Økt perinatal mortalitet og forsinket funksjonsutvikling hos avkom inntraff ved maternell plasmakonsentrasjon ekstrapolert til å være lik maksimal konsentrasjon hos mennesker ved terapeutisk dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Innhold:

Laktosemonohydrat
Pregelatinert maisstivelse
Magnesiumstearat

Kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)
Natriumlaurylsulfat (natrium dodecylsulfat)

Indigotin (E132, bare i 20 mg, 40 mg og 80 mg kapsler).

Trykksverte:

Skjellakk

Propylenglykol (E1520)

Ammoniumhydroksid (E527)

Kaliumhydroksid (E525)

Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister

Ziprasidonkapsler i aluminium PVC/PVA blistere med aluminiumsfoliedeksel i kartonger inneholdende 14, 20, 30, 50, 56, 60 eller 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV,
Capelle aan den IJssel,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg: 01-8989

40 mg: 01-8990

60 mg: 01-8991

80 mg: 01-8992

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. januar 2002

Dato for siste fornyelse: 01. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

09.11.2022