

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ziprasidon Actavis 20 mg kapsel, hard
Ziprasidon Actavis 40 mg kapsel, hard
Ziprasidon Actavis 60 mg kapsel, hard
Ziprasidon Actavis 80 mg kapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder ziprasidonhydroklorid tilsvarende 20 mg ziprasidon.
Hver harde kapsel inneholder ziprasidonhydroklorid tilsvarende 40 mg ziprasidon.
Hver harde kapsel inneholder ziprasidonhydroklorid tilsvarende 60 mg ziprasidon.
Hver harde kapsel inneholder ziprasidonhydroklorid tilsvarende 80 mg ziprasidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler

20 mg: Hard gelatinkapsel i størrelse 4 med hvit hoveddel og blå kapselhetten.
40 mg: Hard gelatinkapsel i størrelse 4 med blå hoveddel og blå kapselhetten.
60 mg: Hard gelatinkapsel i størrelse 3 med hvit hoveddel og hvit kapselhetten.
80 mg: Hard gelatinkapsel i størrelse 2 med hvit hoveddel og blå kapselhetten.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ziprasidon Actavis er indisert for behandling av schizofreni hos voksne.

Ziprasidon Actavis er indisert ved behandling av maniske eller blandede episoder av moderat alvorlighetsgrad i forbindelse med bipolar lidelse hos voksne, ungdom og barn 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 lidelse er 40 mg ziprasidon to ganger daglig tatt sammen med mat. Avhengig av individuell klinisk status kan dosen deretter justeres til maksimalt 80 mg to ganger daglig. Hvis det er indisert, kan den maksimale anbefalte dosen 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.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Bipolar mani

Den anbefalte dosen for akutt behandling av bipolar mani hos pediatriske pasienter (i alderen 10- 17 år) er en engangsdose på 20 mg på dag 1, denne tas til mat. Ziprasidon bør deretter administreres til mat fordelt på to daglige doser. For pasienter som veier ≥ 45 kg bør denne dosen titreres over en periode på 1-2 uker til et ønskelig område mellom 120-160 mg/dag. For pasienter som veier < 45 kg bør doseringen ligge i et område på 60-80 mg/dag. Påfølgende dosering bør justeres på bakgrunn av individuell klinisk respons innenfor område 80-160 mg/dag for pasienter ≥ 45 kg, eller 40-80 mg/dag for pasienter som veier < 45 kg. Morgendoser på 20 mg eller 40 mg mindre enn kveldsdosen, var tillatt i en klinisk studie (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Det er svært viktig at vektbasert maksimumdose ikke overskrides, da sikkerhetsprofilen for doser over maksimumsdosen (160 mg/dag for barn ≥ 45 kg og 80 mg/dag for barn < 45 kg) ikke er klarlagt. Ziprasidon er også assosiert med doserelatert QT-intervall forlengelse (se pkt. 4.3 og 4.4).

Schizofreni

Sikkerhet og effekt av Ziprasidon hos pediatriske pasienter med schizofreni har ikke blitt etablert (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Kapslene skal svelges hele, ikke tygges, og må tas med måltider. Det er viktig å ikke tygge kapslene da dette kan påvirke i hvilken grad legemidlet absorberes av tarmen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent QT-intervall forlengelse. 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-intervallet, slik som klasse IA og klasse III antiarytmika, arsentrioksid, 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 hjertesymptomer som palpitasjoner, vertigo, synkope eller krampeanfall oppstår, bør muligheten for malign hjerterytmie vurderes og hjerteretning, 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 hos barn og ungdom med schizofreni har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1).

Malignt nevroleptisk syndrom (MNS)

MNS er en sjelden, men potensiell fatal tilstand, som er 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 langtidsbehandling. Pasienter med bipolar lidelse er kjent for å være spesielt utsatt for denne typen symptomer. Dette forekommer hyppigere ved økt behandlingsslengde og økende alder. Ved tegn eller symptomer på tardive dyskinesier bør dosereduksjon eller seponering overveies.

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 helsetilstand). 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).

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 for denne økte risikoen er ikke kjent. Økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Ziprasidon Actavis skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

Økt dødelighet hos eldre med demens

Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre pasienter med demens som blir behandlet med antipsykotika har en liten økt risiko for død og/eller potensielt cerebrovaskulære bivirkninger sammenlignet med de som ikke blir behandlet. Dataene er ikke tilstrekkelige til å kvantifisere risikoen, og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent.

Ziprasidon Actavis er ikke godkjent for behandling av demens-relaterte adferdsforstyrrelser.

Venøs tromboembolisme (VTE)

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden 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.

Priaprisme

Tilfeller av priaprisme er rapportert med bruk av antipsykotika, herunder ziprasidon. Denne bivirkningen, som med andre psykofarmaka, synes ikke å være doseavhengig og hadde ingen tilknytning til behandlingens varighet.

Hyperprolaktinemi

I likhet med andre legemidler som motvirker dopamin D₂-reseptorer, kan ziprasidon heve prolaktinnivået. Forstyrrelser som galaktoré, amenoré, gynekomasti og impotens er rapportert med forbindelser som hever prolaktinnivået. Når langvarig hyperprolaktinemi assosieres med hypogonadisme, kan det føre til redusert bentetthet.

Hjelpestoff

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

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, arsentriskid, 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

På grunn av ziprasidons primære effekt på sentralnervesystemet, skal det brukes med forsiktighet sammen med andre sentralt virkende legemidler og med alkohol.

Ziprasidons innvirkning på andre legemidler

En *in vivo*-studie med dektrometorfan 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 (etinylostradiol, et CYP3A4 substrat) eller progesteronforbindelser.

Litium - samtidig administrering av ziprasidon hadde ingen effekt på farmakokinetikken til litium.

Da ziprasidon og litium er assosiert med kardiale ledningsforandringer, kan kombinasjonen representere en fare for farmakodynamiske interaksjoner, inkludert arytmier. I kontrollerte kliniske studier har imidlertid kombinasjonen av ziprasidon og litium ikke vist økt klinisk risiko, sammenlignet med bare litium.

Det foreligger begrensede data med hensyn til samtidig medisinerings med det stemningsstabiliserende legemidlet karbamazepin.

En farmakokinetisk interaksjon av ziprasidon med valproat er usannsynlig på grunn av mangel på felles metabolske veier for de to legemidlene. I en studie med pasienter viste samtidig administrering av ziprasidon og valproat at den gjennomsnittlige konsentrasjonen av valproat var innenfor det terapeutiske doseområdet i forhold til 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. Siden ziprasidon er et substrat til CYP3A4, og induksjon av CYP3A4 og p-gp er relatert til hverandre, kan samtidig administrasjon med indukere 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 stor grad til plasmaproteiner. In vitro plasmaproteinbinding av ziprasidon ble ikke endret av warfarin eller propranolol som er to høyt proteinbindende legemidler. Ziprasidon endret heller ikke bindingen av disse legemidlene i human plasma. Muligheten for legemiddelinteraksjoner med ziprasidon på grunn av forskyvning 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

Det er ikke utført noen studier på 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) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye. Ziprasidon Actavis skal ikke brukes under svangerskapet hvis det ikke er strengt tatt nødvendig. Hvis det er nødvendig å seponere under graviditeten, skal det ikke gjøres brått.

Amming

Det finnes ingen tilstrekkelige eller godt kontrollerte studier på 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 på 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 kjøre bil eller 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.

Bivirkningene er listet opp 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 ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

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

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 ut ifra 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,	Synkope, grand mal konvulsjon, ataksi, akinesi, restless legs-syndrom,	Malignt nevroleptikasyndrom, serotonergt syndrom,	

		dyskinesi, hypertoni, akatisi, tremor, svimmelhet, sedasjon	ganglagsforstyrrelser, sikling, paraestesi, hypoestesi, dysartri, oppmerksomhetsforstyrrelser, hypersomni, letargi	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
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, tungesykdom, 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		Rigiditet i	Torticollis,	Trismus	

muskler, bindevev og skjelett		muskler	muskelspasmer, smerter i ekstremitetene, ubehag i muskelskjeletta pparatet, leddstivhet		
Sykdommer i nyre og urinveier			Urininkontinens, dysuri	Urinretensjon, enurese	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				Neonatalt abstinenssyndrom	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Seksuell dysfunksjon hos menn	Galaktoré, gynekomasti, amenoré	Priapisme, økt ereksjon, erektil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet		Pyreksi, smerte, asteni, tretthet	Ubehag i brystet, tørste	Varmefølelse	
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 hos mindre enn 1 % av pasientene som ble behandlet med ziprasidon.

Ziprasidon forårsaker en 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. Insidensen 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.

Barne- og ungdomspopulasjon med bipolar mani og ungdom med schizofreni

I en placebo-kontrollert studie med pasienter med bipolar lidelse (i alderen 10-17 år) var de vanligste bivirkningene (rapportert med en frekvens > 10 %) sedasjon, somnolens, hodepine, fatigue, kvalme og svimmelhet. I en placebo-kontrollert studie med pasienter med schizofreni (i alderen 13-17 år) var de vanligste bivirkningene (rapportert med en frekvens > 10 %) somnolens og ekstrapyramidale forstyrrelser. Hyppighet, type bivirkning og alvorlighetsgrad var hos disse pasientene generelt lik de man ser hos voksne med bipolar lidelse eller schizofreni som behandles med ziprasidon.

I kliniske studier på pediatriske pasienter med bipolar mani og schizofreni var ziprasidon assosiert med en tilsvarende mild til moderat doserelatert QT-forlengelse av QT-intervall som er observert hos voksne. Tonisk kloniske anfall og hypotensjon var ikke rapportert i den placebokontrollerte pediatriske bipolare kliniske studien.

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 høyest bekreftede 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 finnes ingen spesifikk motgift 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.

Insidensen 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 triglycider 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-intervallet er forbundet med forhøyet risiko for ikke-selvmeddelt mortalitet og ble utført som en naturalistisk studie i henhold til vanlig klinisk praksis. Det ble ikke sett noen forskjell i total ikke-selvmeddelt 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 selvmeddelt 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 ved mani hos voksne ble fastslått i to placebokontrollerte, dobbelblinde 3-ukers studier som sammenlignet ziprasidon med placebo og i én 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 score 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 behandlingen av Bipolar I lidelse hos pediatriske pasienter (10-17 år) ble evaluert i en 4 ukers placebo-kontrollert studie (n= 237) av "inpatients" eller "outpatients" som møtte kriteriene DSM-IV for Bipolar I lidelse, manisk eller blandede episoder med eller uten psykotiske trekk og som hadde en Y-MRS skåring på ≥ 17 som baseline. Denne dobbelt blindede placebo-kontrollerte studien sammenlignet dosefleksibilitet av oral ziprasidon (80-160 mg/dag (40-80 mg BID) fordelt på to doser for pasienter som veier ≥ 45 kg: 40-80 mg/dag (20-40 mg BID) for pasienter som veier < 45 kg) til placebo.

Ziprasidon ble administrert som en engangsdose på 20 mg første dag, så ble dosen titrert over 1-2 uker fordelt på to daglige doser med en dagsdose på 120-60 mg for pasienter som veier ≥ 45 kg, eller 60-80 mg per dag for pasienter som veier < 45 kg. Morgendoser på 20 mg eller 40 mg mindre enn kveldsdosene var også tillatt. Ziprasidon var overlegen i forhold til placebo i forandring fra baseline av behandlingen til uke 4 på Y-MRS totale skåring. I denne kliniske studien var gjennomsnittsdosen 119 mg og 69 mg hos pasienter som veide henholdsvis ≥ 45 kg og < 45 kg.

Pediatrike studier

Bipolar mani

Ziprasidon har blitt evaluert for sikkerhet i 237 pediatrike pasienter (i alderen 10 til 17 år) som deltok i en multidoser, kliniske studier i bipolar mani: totalt 31 pediatrike pasienter med bipolar I lidelse ble dosert med oral ziprasidon for minst 180 dager.

I en 4 ukers studie hos pediatrike pasienter (i alderen 10-17 år) med bipolar mani var det ingen forskjeller mellom ziprasidon og placebopasienter i gjennomsnittlig forandring fra baseline av kroppsvekt, fastende glukose, totalt kolesterol, LDL kolesterol eller triglyseridnivåer.

Det er ingen dobbelt blindede kliniske langtidsstudier som har undersøkt effekt og tolerabiliteten av ziprasidon hos barn og ungdom.

Det forligger ingen kliniske langtidsstudier hvor effekten av ziprasidon undersøkes ved forbygging av nytt anfall med maniske/depressive symptomer.

Schizofreni

Det pediatrike 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 langvarig administrering hos unge pasienter i alderen 13 til og med 17 år, med schizofreni. Den pediatrike studien på schizofreni ble avsluttet av markedsføringsinnehaveren av referanseproduktet 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 blir utskilt i urin (<1 %) 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.

Det finnes to hovedmetabolismeveier for ziprasidon: reduksjon og metylering for å skape S-metyldihydroziprasidon, som står for omtrent to tredjedeler av stoffskiftet, mens oksidativ metabolisme står for en tredjedel. *In vitro*-studier som bruker subcellulære fraksjoner fra menneskelever indikerer at S-metyldihydroziprasidon dannes i to trinn. Disse studiene viser at det første trinnet skjer primært ved kjemisk reduksjon av glutasjon, samt enzymatisk reduksjon av aldehydoksidasen. Påfølgende trinn er metylering som skjer ved hjelp av tiol-metyltransferase. *In vitro*-studier indikerer at CYP3A4 er hovedcytokromet P450 som katalyserer ziprasidons oksidative metabolisme med et potensielt bidrag fra CYP1A2.

Ziprasidon, S-metyl-dihydroziprasidon og ziprasidonsulfoksid 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 CYP3A4.

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 av ziprasidon hos pediatriske pasienter i alderen 10-17 år var den samme som for voksne etter korrigering av forskjeller 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 data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell 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

Kapselinnhold

Magnesiumstearat

Vannfri kollodial silika

Krysskarmelosenatrium

Pregelatinisert maisstivelse

20 mg kapsel

Hoveddel

Titandioksid (E171)

Gelatin

Kapselhette

Indigotin (E132)

Titandioksid (E171)

Gelatin

40 mg kapsel

Hoveddel og kapselhette

Indigotin (E132)

Titandioksid (E171)

Gelatin

60 mg kapsel

Hoveddel og kapselhette

Titandioksid (E171)

Gelatin

80 mg kapsel

Hoveddel

Titandioksid (E171)

Gelatin

Kapselhette

Indigotin (E132)

Titandioksid (E171)

Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium PVC/PA-blistere og tablettboks (HDPE) med silicagel, forseget med hurtiglokk (LDPE).

Pakningsstørrelser

Blisterpakninger: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 100 harde kapsler.

Tablettboks: 100 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg MTnr. 08-6115

40 mg MTnr. 08-6116

60 mg MTnr. 08-6117

80 mg MTnr. 08-6118

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.09.2010

Dato for siste fornyelse: 29.09.2014

10. OPPDATERINGSDATO

06.06.2023