FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziprasidon-Actavis 20 mg Hartkapseln
Ziprasidon-Actavis 40 mg Hartkapseln
Ziprasidon-Actavis 60 mg Hartkapseln
Ziprasidon-Actavis 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ziprasidon-Actavis 20 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid, entsprechend 20 mg Ziprasidon.

Ziprasidon-Actavis 40 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid, entsprechend 40 mg Ziprasidon.

Ziprasidon-Actavis 60 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid, entsprechend 60 mg Ziprasidon.

Ziprasidon-Actavis 80 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid, entsprechend 80 mg Ziprasidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Ziprasidon-Actavis 20 mg Hartkapseln:
Hartgelatinekapseln der Größe 4 mit einem weißen Unterteil und einem blauen Oberteil.

Ziprasidon-Actavis 40 mg Hartkapseln:
Hartgelatinekapseln der Größe 4 mit einem blauen Unter- und Oberteil.

Ziprasidon-Actavis 60 mg Hartkapseln:
Hartgelatinekapseln der Größe 3 mit einem elfenbeinfarbenen Unter- und Oberteil.

Ziprasidon-Actavis 80 mg Hartkapseln:
Hartgelatinekapseln der Größe 2 mit einem weißen Unterteil und einem blauen Oberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziprasidon-Actavis wird angewendet zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.

Ziprasidon-Actavis wird angewendet zur Behandlung von manischen oder gemischten Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren (die Prävention von Episoden bipolarer Störungen wurde nicht nachgewiesen – siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis in der Akutbehandlung der Schizophrenie und bipolaren Manie beträgt 2-mal täglich 40 mg Ziprasidon, zusammen mit Nahrung eingenommen. Die Dosis kann – abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten – auf bis zu maximal 2-mal täglich 80 mg erhöht werden. Wenn erforderlich, kann die höchste empfohlene Dosis bereits am dritten Behandlungstag erreicht werden.

Die Höchstdosis darf auf keinen Fall überschritten werden, da die Verträglichkeit von Dosen über 160 mg/Tag nicht nachgewiesen wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Ziprasidon-Erhaltungsdosis zur Behandlung von schizophrenen Patienten soll so niedrig wie möglich gehalten werden; in vielen Fällen kann bereits eine Dosis von 2-mal täglich 20 mg ausreichend sein.

Ältere Patienten

Eine niedrigere Initialdosis ist nicht generell angezeigt, muss bei über 65-Jährigen jedoch dann in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dafür sprechen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion müssen niedrigere Dosen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bipolare Störungen
Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren beträgt die empfohlene Dosis zur Akutbehandlung bipolarer Störungen am ersten Tag 20 mg als Einzeldosis zusammen mit einer Mahlzeit. Anschließend sollte Ziprasidon 2-mal täglich als getrennte Gaben mit jeweils einer Mahlzeit verabreicht werden. Über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen sollte dabei bei Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg und mehr auf eine Zieldosis von 120 bis 160 mg/Tag und bei Patienten mit einem Gewicht unter 45 kg auf eine Zieldosis von 60 bis 80 mg/Tag auftitriert werden. Die nachfolgende Dosierung sollte sich in Abhängigkeit vom jeweiligen klinischen Status bei Patienten von 45 kg und mehr in einem Bereich von 80 bis 160 mg/Tag oder bei Patienten unter 45 kg in einem Bereich von 40 bis 80 mg/Tag bewegen. In der klinischen Studie war eine asymmetrische Dosierung mit einer morgendlichen Gabe, die um 20 oder 40 mg unter der abendlichen Gabe lag, möglich (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Es ist sehr wichtig, dass die gewichtsabhängige Maximaldosis nicht überschritten wird, da das Unbedenklichkeitsprofil über der Maximaldosis (160 mg/Tag für Kinder mit einem Körpergewicht von 45 kg und mehr und 80 mg/Tag für Kinder mit einem Körpergewicht unter 45 kg) nicht bestätigt wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schizophrenie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziprasidon bei Kindern mit Schizophrenie ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Hartkapseln sollten im Ganzen, nicht zerkaut, eingenommen werden. Es ist wichtig, dass die Kapseln nicht zerkaut werden, weil dies eine Auswirkung auf die Resorptionrate des Wirkstoffes im Darm haben kann.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte QT-Intervall-Verlängerung. Angeborenes QT-Syndrom. Kürzlich vorangegangener akuter Myokardinfarkt. Nicht kompensierte Herzinsuffizienz. Herzrhythmusstörungen, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA und III behandelt werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Erkennung der Patienten, für die die Behandlung mit Ziprasidon nicht empfohlen werden kann, muss die Krankengeschichte einschließlich der Familienanamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

QT-Intervall
Ziprasidon verursacht dosisabhängig eine leichte bis mäßige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
Ziprasidon darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Patienten mit ausgeprägter Bradykardie ist Vorsicht geboten. Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und müssen vor Behandlungsbeginn mit Ziprasidon korrigiert werden.
Bei Patienten mit stabilen Herzerkrankungen muss vor Behandlungsbeginn eine EKG-Kontrolle in Erwägung gezogen werden.
Wenn kardiale Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen oder Krampfanfälle auftreten, ist an die Möglichkeit maligner Herzrhythmusstörungen zu denken und eine kardiale Untersuchung einschließlich EKG durchzuführen. Beträgt die Länge des QT_c-Intervalls über 500 Millisekunden, wird ein Abbruch der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).
Nach Markteinführung gab es seltene Berichte über das Auftreten von Torsade de pointes bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren, die Ziprasidon einnahmen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)
MNS ist ein seltener, aber potenziell lebensbedrohlicher Symptomkomplex, der im Zusammenhang mit Neuroleptika, einschließlich Ziprasidon, beobachtet wurde. Die Behandlung des MNS muss ein sofortiges Absetzen aller Neuroleptika beinhalten.

Schwere Nebenwirkungen der Haut

Das Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde zusammen mit der Einnahme von Ziprasidon berichtet. DRESS besteht aus einer Kombination von drei oder mehreren der folgenden Symptome: Hautnebenwirkung (wie Hautausschlag oder exfoliative Dermatitis), Eosinophilie, Fieber, Lymphadenopathie und eine oder mehrere systemische Komplikationen, wie Hepatitis, Nephritis, Pneumonitis, Myokarditis und Perikarditis.
Andere schwere Nebenwirkungen der Haut, wie das Stevens-Johnson-Syndrom, wurden zusammen mit der Einnahme von Ziprasidon berichtet.
Schwere Nebenwirkungen der Haut verlaufen manchmal tödlich. Ziprasidon muss abgesetzt werden, wenn schwere Nebenwirkungen der Haut auftreten.

Tardive Dyskinesie
Es besteht die Möglichkeit, dass Ziprasidon nach Langzeitbehandlung Spätdyskinesien oder andere tardive extrapyramidale Syndrome auslöst. Patienten mit bipolaren Störungen sind erfahrungsgemäß besonders anfällig für derartige Nebenwirkungen. Sie treten bei längerer Behandlungsdauer und zunehmendem Alter häufiger auf. Wenn Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, muss eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Ziprasidon in Erwägung gezogen werden.

Stürze
Ziprasidon kann Somnolenz, Schwindel, orthostatische Hypotonie und Gangstörung verursachen, welche zu Stürzen führen können. Patienten mit höherem Risiko müssen mit Vorsicht behandelt werden und eine geringere Initialdosis ist in Betracht zu ziehen (z. B. ältere oder geschwächte Patienten) (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle
Bei der Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion
Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Bei dieser Patientengruppe muss Ziprasidon mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Zwischenfälle in der Patientengruppe der Demenzkranken
In der Patientengruppe der Demenzkranken wurde in randomisierten, plazebokontrollierten, klinischen Studien für manche atypischen Neuroleptika ein etwa 3-fach höheres Risiko für das Auftreten zerebrovaskulärer unerwünschter Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus hierfür ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann für andere Neuroleptika oder andere Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Ziprasidon-Actavis muss bei Patienten mit Risikofaktoren hinsichtlich eines Schlaganfalls mit Vorsicht angewendet werden.

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz
Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt werden, einem geringfügig erhöhten Mortalitätsrisiko und/oder möglicherweise einem leicht erhöhten Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden, und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.
Ziprasidon-Actavis ist nicht zur Behandlung von Demenz-assoziierten Verhaltensstörungen zugelassen.

Thromboembolie-Risiko
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thrombosembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Ziprasidon identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Priapismus
Fälle von Priapismus wurden in Zusammenhang mit der Einnahme von Antipsychotika, einschließlich Ziprasidon, berichtet. Diese Nebenwirkung erschien, wie bei anderen Psychopharmaka, nicht dosisabhängig zu sein und nicht mit der Dauer der Behandlung zu korrelieren.

Hyperprolaktinämie
Wie bei anderen Arzneimitteln, die Dopamin-D_2-Rezeptoren antagonisieren, kann Ziprasidon die Prolaktin-Spiegel zu erhöhen. Störungen wie Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Gynäkomastie und Impotenz wurden mit Prolaktin-erhöhenden Verbindungen berichtet. Langjährige Hyperprolaktinämie kann in Zusammenhang mit einem Hypogonadismus zu einer verminderten Knochendichte führen.

Sonstige Bestandteile
Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Ziprasidon und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wurden nicht durchgeführt. Da ein additiver Effekt von Ziprasidon und diesen Arzneimitteln jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, darf Ziprasidon nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, die das QT-Intervall verlängern, wie etwa Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden keine Studien zur Wechselwirkung von Ziprasidon mit anderen Arzneimitteln bei Kindern durchgeführt.

Zentralnervös wirksame Arzneimittel/Alkohol

Angesichts der primären Wirkung von Ziprasidon ist Vorsicht geboten, wenn es in Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und Alkohol eingenommen wird.

Einfluss von Ziprasidon auf andere Arzneimittel

Eine *In-vivo*-Studie mit Dextromethorphan erbrachte bei Plasmakonzentrationen, die um 50 % unter denen lagen, die bei der Einnahme von 2-mal täglich 40 mg Ziprasidon erreicht werden, keine merkliche Hemmung von CYP2D6. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Ziprasidon ein moderater Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4 sein könnte. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass Ziprasidon die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über diese Cytochrom-P-450-Isoformen metabolisiert werden, in klinisch relevantem Ausmaß beeinflusst.

Orale Kontrazeptiva – Die Anwendung von Ziprasidon verursachte keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Östrogen- (Ethinylestradiol, ein CYP3A4-Substrat) oder Progesteronderivaten.

Lithium – Die gleichzeitige Anwendung von Ziprasidon hatte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Lithium.

Da Ziprasidon und Lithium mit Veränderungen der kardialen Reizleitung in Zusammenhang stehen, kann die gleichzeitige Anwendung mit dem Risiko pharmakodynamischer Interaktionen einschließlich Herzrhythmusstörungen verbunden sein. In kontrollierten klinischen Studien konnte für die Kombination von Ziprasidon und Lithium jedoch kein erhöhtes klinische Risiko im Vergleich zu Lithium alleine nachgewiesen werden.

Es gibt nur begrenzte Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit dem Stimmungsstabilisierer Carbamazepin.

Eine pharmakokinetische Wechselwirkung von Ziprasidon mit Valproat ist unwahrscheinlich wegen der fehlenden gemeinsamen Stoffwechselwege der beiden Arzneimittel. In einer Studie an Patienten zeigte die gleichzeitige Gabe von Ziprasidon und Valproat, dass die mittleren Konzentrationen von Valproat im therapeutischen Bereich lagen, wie im Vergleich zu Valproat zu Placebo.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ziprasidon

Der CYP3A4-Hemmstoff Ketoconazol (400 mg/Tag), der auch P-gp hemmt, erhöhte die Serumkonzentration von Ziprasidon um < 40 %. Die Serumspiegel von S-Methyl-dihydroziprasidon und Ziprasidonsulphoxid waren zur erwarteten T_{max} von Ziprasidon um 55 % bzw. 8 % erhöht. Es wurde keine zusätzliche Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Pharmakokinetik bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Hemmstoffen von klinischer Bedeutung sind, so dass keine Dosisanpassung notwendig ist. *In vitro* Daten sowie Daten aus Studien an Tieren weisen darauf hin, dass Ziprasidon ein P-Glycoprotein (P-gp) –Substrat sein könnte. Die *in-vivo*-Bedeutung beim Menschen ist weiterhin unbekannt. Da Ziprasidon ein CYP3A4-Substrat ist und die Induktion von CYP3A4 und P-gp in Zusammenhang steht, könnte eine gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4- und P-gp-Induktoren wie Carbamazepin, Rifampicin und Johanniskraut die Plasmakonzentration von Ziprasidon erniedrigen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit 2-mal täglich 200 mg Carbamazepin über 21 Tage verringerte sich die Exposition gegenüber Ziprasidon um rund 35 %.

Antazida – Die wiederholte Anwendung von aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida oder Cimetidin nach Nahrungsaufnahme beeinflusste die Pharmakokinetik von Ziprasidon nicht in klinisch signifikantem Ausmaß.

Serotonerge Arzneimittel

In Einzelfällen trat bei der therapeutischen Anwendung von Ziprasidon in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie den SSRI vorübergehend das so genannte Serotoninsyndrom auf (siehe Abschnitt 4.8). Kennzeichen dieses Serotoninsyndroms sind unter anderem Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Diarrhoe.

Proteinbindung

Ziprasidon bindet stark an Plasmaproteine. In vitro wurde die Plasmaproteinbindung von Ziprasidon durch Warfarin oder Propranolol, zwei Wirkstoffe mit hoher Plasmabindung, nicht verändert. Ebensowenig veränderte Ziprasidon die Bindung dieser Wirkstoffe im menschlichen Plasma. Daher ist die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen von Ziprasidon mit anderen Arzneimitteln durch Verdrängung eher unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten ungünstige Wirkungen auf die Fortpflanzung bei Dosierungen, die bereits für das Muttertier toxisch waren und/oder zur Sedierung führten. Es gab keine Hinweise auf teratogene Wirkungen (siehe auch Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft
Es liegen keine Studien bei schwangeren Frauen vor. Da die Erfahrung bei Menschen begrenzt ist, darf Ziprasidon in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter größer ist als das potenzielle Risiko für den Fötus.
Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Ziprasidon) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich

extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.
Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.
Ziprasidon-Actavis sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Wenn ein Absetzen während der Schwangerschaft notwendig ist, sollte dies nicht abrupt geschehen.

Stillzeit
Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien bei stillenden Frauen vor. Ein Einzelfallbericht zeigte, dass Ziprasidon in der Muttermilch nachweisbar war. Patientinnen muss geraten werden, nicht zu stillen, wenn sie Ziprasidon erhalten. Falls die Behandlung unumgänglich ist, muss abgestillt werden.

Fertilität
Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien zu Frauen und Männern mit Exposition gegenüber Ziprasidon vor.

Empfängnisverhütung
Gebärfähigen Frauen, die Ziprasidon erhalten, muss geraten werden, ein geeignetes Verhütungsmittel anzuwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ziprasidon kann Somnolenz verursachen und die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinflussen. Patienten, bei denen die Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, sind hierüber angemessen aufzuklären.

4.8 Nebenwirkungen

Orales Ziprasidon wurde in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) bei ca. 6.500 erwachsenen Personen angewendet. Die häufigsten Arzneimittelnebenwirkungen bei schizophrenen Patienten waren in klinischen Studien Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen und Agitiertheit. Bei Patienten mit bipolarer Manie waren die häufigsten Arzneimittelnebenwirkungen in klinischen Studien Sedierung, Kopfschmerzen und Somnolenz.

Die folgende Tabelle enthält Arzneimittelnebenwirkungen basierend auf kontrollierten Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie.

Alle Arzneimittelnebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit (Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen können auch mit der Grunderkrankung und/oder einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Medikamenten in Zusammenhang stehen.

Systemorgan-klasse	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfin-dlichkeit	Anaphylak-tische Reaktion	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Rhinitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphopenie, Eosinophilie	
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolak-tinämie		
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			Gesteigerter Appetit	Hypokalzämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Manie, Agitiertheit, Angst, Unruhe	Panikattacken, Albträume, Nervosität, depressive Verstimmung, verminderte Libido	Hypomanie, Bradyphrenie, Anorgasmie, flacher Affekt	
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen	Dystonie, extrapyramidale Störungen, Parkinsonismus, Spätdyskinesien, Dyskinesien, Hypertonie, Akathisie, Tremor, Schwindelgefühl, Sedierung	Synkope, Grand-Mal-Anfall, Ataxie, Akinesie, Syndrom der ruhelosen Beine, Gangstörung, Sabbern, Parästhesie, Hypoästhesie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypersomnie, Lethargie	Malignes neuroleptisches Syndrom, Serotonin-Syndrom, Gesichtsasymmetrie, Parese	
Augenerkran-kungen		Verschwom-menes Sehen, Sehstörungen	Okulogyre Krise, Photophobie, trockene Augen	Amblyopie, Augenjucken	
Erkrankungen des Ohrs und			Schwindel, Tinnitus,		

Systemorgan-klasse	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
des Labyrinths			Ohrenschmerzen		
Herzerkrankungen		Tachykardie	Palpitationen	Torsade de pointes	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypertensive Krise, orthostatische Hypotonie, Hypotonie	Systolische Hypertonie, diastolische Hypertonie, Blutdruckschwankungen	Venöse Embolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Engegefühl im Hals, Dyspnoe, oropharyngeale Schmerzen	Laryngospasmus, Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Speichelfluss, Mundtrockenheit, Dyspepsie	Dysphagie, Gastritis, gastroösophagealer Reflux, abdominale Beschwerden, Erkrankung der Zunge, Flatulenz	Dünner Stuhl	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag, Akne, Alopezie	Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Psoriasis, Angioödem, allergische Dermatitis, Gesichtsschwellung, Erythem, papulöser Ausschlag, Hautreizungen	

Systemorgan-klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelrigidität	Torticollis, Muskelspas-men, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskele-ttale Beschwerden, Gelenk-steifigkeit	Trismus	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkonti-nenz, Dysurie	Harnretention, Enuresis	
Schwangerscha ft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittelentz ugssyndrom des Neugeborenen	
Erkrankungen der Geschlechtsorg ane und der Brustdrüse		Störung der sexuellen Erregung beim Mann	Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Amenorrhoe	Priapismus, gesteigerte Erektionen, erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreich-ungsort		Fieber, Schmerz, Asthenie, Müdigkeit	Brustkorbbesch werden, Durst	Hitzegefühl	
Untersuchun-gen		Gewichts-verlust, Gewichtszunah me	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, pathologischer Leberfunktions-test	Anstieg des Lactatdehydro-genase-Blutwerts (LDH)	

In Kurz- und Langzeitstudien mit Ziprasidon zur Behandlung von schizophrenen Patienten und Patienten mit bipolarer Manie traten tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie gelegentlich, bei weniger als 1 % der mit Ziprasidon behandelten Patienten, auf.

Ziprasidon verursacht dosisabhängig eine leichte bis mäßige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien mit schizophrenen Patienten wurde ein Anstieg von 30 bis 60 Millisekunden bei 12,3 % (976 von 7941) der EKG-Ableitungen von mit Ziprasidon behandelten Patienten und bei 7,5 % (73 von 975) der Ableitungen von plazebobehandelten Patienten festgestellt. Eine Verlängerung von mehr als 60 Millisekunden wurde bei den Ableitungen von 1,6 % (128 von 7941) der mit Ziprasidon und bei 1,2 % (12 von 975) der Ableitungen von

plazebobehandelten Patienten beobachtet. Eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf mehr als 500 Millisekunden trat bei 3 von insgesamt 3266 mit Ziprasidon behandelten Patienten auf (0,1 %) und bei 1 von insgesamt 538 Patienten (0,2 %) unter Plazebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in klinischen Studien bei Patienten mit bipolarer Manie beobachtet.

In Langzeitstudien zur Erhaltungstherapie bei schizophrenen Patienten wurden gelegentlich erhöhte Prolaktinspiegel bei Patienten beobachtet, die mit Ziprasidon behandelt wurden; in den meisten Fällen kam es jedoch ohne Therapieabbruch zu einer Normalisierung. Mögliche klinische Auswirkungen (wie z. B. Gynäkomastie oder Vergrößerung der Brustdrüsen) waren darüber hinaus selten.

Kinder und Jugendliche mit bipolaren Störungen und Jugendliche mit Schizophrenie
In einer Placebo-kontrollierten Studie bei bipolaren Störungen (im Alter von 10-17 Jahren) waren die häufigsten Nebenwirkungen (berichtet mit einer Häufigkeit > 10%) Sedierung, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Schwindel.
In einer Placebo-kontrollierten Studie bei Schizophrenie (im Alter von 13-17 Jahren) waren die häufigsten Nebenwirkungen (berichtet mit einer Häufigkeit > 10%) Somnolenz und extrapyramidale Störungen. Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei diesen Patienten waren im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen mit bipolarer Störung und Schizophrenie, die mit Ziprasidon behandelt werden.
In pädiatrischen Studien bei bipolaren Störungen und Schizophrenie kam es unter Ziprasidon zu einer ähnlichen, leichten bis mäßigen, dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls, wie sie auch in der Erwachsenenpopulation beobachtet wird. Über tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie wurde in den plazebokontrollierten pädiatrischen Studien bei bipolaren Störungen nicht berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit Überdosierungen von Ziprasidon sind begrenzt. Die größte bestätigte Menge einer auf einmal eingenommenen Dosis Ziprasidon beträgt 12.800 mg. In diesem Fall wurden extrapyramidale Symptome und eine QT_c-Verlängerung von 446 msec (ohne kardiale Folgeerscheinungen) berichtet. Generell sind die häufigsten beobachteten Symptome infolge Überdosis extrapyramidale Symptome, Somnolenz, Tremor und Ängstlichkeit.

Das mögliche Auftreten von Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder dystonen Reaktionen des Kopfes und Halses nach Überdosierung kann ein Aspirationsrisiko bei induziertem Erbrechen darstellen. Eine Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion muss unverzüglich beginnen und kontinuierliche EKG-Ableitungen einschließen, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Ziprasidon.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Indolderivate
ATC-Code: NO5A E04

Ziprasidon hat eine hohe Affinität zu Dopamin-Typ-2-(D_2)-Rezeptoren und eine noch wesentlich höhere Affinität zu Serotonin-Typ-2_A-($5HT_{2A}$)-Rezeptoren. In einer Untersuchung mittels Positronen-

Emissions-Tomographie (PET) war die Rezeptorblockade 12 Stunden nach einer Einzeldosis von 40 mg für die $5HT_{2A}$-Rezeptoren größer als 80 % und für die D_2-Rezeptoren größer als 50 %.

Die Affinitäten von Ziprasidon zu Serotonin $5HT_{2C}$-, $5HT_{1D}$- und $5HT_{1A}$-Rezeptoren sind gleich oder größer als seine Affinität für D_2-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine mäßig ausgeprägte Affinität zu neuronalen Serotonin- und Noradrenalintransportern und eine mäßiggradige Affinität für Histamin-H1- und Alpha1-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinischen M1-Rezeptoren.

Ziprasidon hat sich als Antagonist sowohl an Serotonin-Typ-2_A-($5HT_{2A}$-)- als auch an Dopamin-Typ-2-(D_2-)-Rezeptoren erwiesen. Es wird angenommen, dass die therapeutische Wirksamkeit zum Teil durch diese Kombination antagonistischer Wirkungen vermittelt wird. Ziprasidon wirkt auch als potenter Antagonist an $5HT_{2C}$- und $5HT_{1D}$-Rezeptoren, als potenter Agonist an $5HT_{1A}$-Rezeptoren und hemmt die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.

Weitere Informationen über klinische Prüfungen

Schizophrenie

In einer Studie über 52 Wochen war Ziprasidon bei Patienten mit einem initialen Behandlungserfolg wirksam bei der Aufrechterhaltung der klinischen Besserung während der Erhaltungstherapie: zwischen den einzelnen Ziprasidon-Behandlungsgruppen gab es keinen eindeutigen Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung. In dieser Untersuchung, die sowohl Patienten mit Positivsymptomatik wie auch mit Negativsymptomatik einschloss, zeigte sich die Wirksamkeit von Ziprasidon sowohl auf die Positiv- wie auch auf die Negativsymptomatik.

Die Häufigkeit, mit der eine Gewichtszunahme in kurzzeitigen Studien (4 bis 6 Wochen) bei schizophrenen Patienten als Nebenwirkung gemeldet wurde, war gering und bei den mit Ziprasidon und Plazebo behandelten Patienten identisch (beide 0,4 %). In einer plazebokontrollierten Studie über ein Jahr wurde bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten ein Gewichtsverlust von 1 bis 3 kg (median) und bei den mit Plazebo behandelten Patienten von 3 kg (median) beobachtet.

In einer doppelblinden Vergleichsstudie mit schizophrenen Patienten wurden die metabolischen Parameter Gewicht, Nüchterninsulin, Gesamtcholesterin und Triglyzeride sowie ein Insulinresistenzindex (IR) bestimmt. Bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten kam es bei keinem dieser metabolischen Parameter zu signifikanten Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert.

Ergebnisse einer großen Sicherheitsstudie nach Markteinführung

Um herauszufinden, ob die Auswirkungen von Ziprasidon auf das QTc-Intervall mit einem erhöhten Risiko für nicht durch Suizid verursachte Mortalität verbunden sind, wurde an 18.239 schizophrenen Patienten nach der Zulassung eine randomisierte Studie über eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr durchgeführt. Diese Studie, die in einer realistischen klinischen Umgebung durchgeführt wurde, erbrachte im Hinblick auf die nicht durch Suizid verursachte Gesamtmortalität keinen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Ziprasidon und einer Behandlung mit Olanzapin (primärer Endpunkt). Auch bei den sekundären Endpunkten Gesamtmortalität, Mortalität durch Suizid und Mortalität durch plötzlichen Tod zeigte die Studie keine Unterschiede. In der Ziprasidon-Gruppe wurde jedoch eine nicht signifikante, numerisch höhere Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität beobachtet. Weiterhin kam es in der Ziprasidon-Gruppe zu statistisch signifikant mehr Krankenhauseinweisungen aus allen Gründen, was hauptsächlich auf Unterschiede bei den Krankenhauseinweisungen wegen psychiatrischer Ursachen zurückzuführen war.

Bipolare Manie

Die Wirksamkeit von Ziprasidon zur Behandlung von manischen erwachsenen Patienten wurde in zwei plazebokontrollierten, Doppelblindstudien über 3 Wochen nachgewiesen. Es wurde Ziprasidon

mit Plazebo verglichen und in einer Doppelblindstudie über 12 Wochen Ziprasidon mit Haloperidol und Plazebo. In diese Studien wurden ca. 850 Patienten eingeschlossen, die die DSM-IV-Kriterien einer bipolaren I-Störung erfüllten mit einer akuten manischen oder gemischten Episode, mit oder ohne psychotische Symptome. Psychotische Symptome waren zu Beginn der Studien bei 49,7 %, 34,7 % bzw. 34,9 % der Patienten vorhanden. Die Wirksamkeit wurde anhand der Mania Rating Scale (MRS) bewertet. Die „Clinical Global Impression Severity"(CGI-S)-Skala wurde in diesen Studien entweder als koprimäre oder als wichtigste sekundäre Wirksamkeitsvariable herangezogen. Die Behandlung mit Ziprasidon (40-80 mg 2-mal täglich, durchschnittliche Tagesdosis 120 mg) hatte beim letzten Untersuchungstermin (3 Wochen) eine statistisch signifikant größere Verbesserung des MRS-Score und CGI-S-Score zur Folge als unter Plazebo. In der 12-wöchigen Studie bewirkte die Behandlung mit Haloperidol (durchschnittliche Tagesdosis 16 mg) eine signifikant höhere Verringerung der MRS-Scores im Vergleich zu Ziprasidon (durchschnittliche Tagesdosis 121 mg). Ziprasidon wies eine vergleichbare Wirksamkeit zu Haloperidol auf hinsichtlich des Anteils an Patienten, die von Woche 3 bis Woche 12 ein kontinuierliches Ansprechen auf die Behandlung zeigten.

Die Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit Bipolar-I-Störungen wurde in einer vierwöchigen, plazebokontrollierten Studie (n = 237) an stationären und ambulanten Patienten geprüft, die die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-I-Störung mit einer manischen oder gemischten Episode mit oder ohne psychotische Symptome erfüllten und die einen Ausgangs-Y-MRS-Wert ≥ 17 aufwiesen. In dieser doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurde flexibel dosiertes, orales Ziprasidon (80 bis 160 mg/Tag in zwei getrennten Dosen zu 40 bis 80 mg bei Patienten mit 45 kg und mehr; 40 bis 80 mg/Tag in zwei getrennten Dosen zu 20 bis 40 mg bei Patienten unter 45 kg) mit Plazebo verglichen. Am ersten Tag wurde Ziprasidon als Einzeldosis von 20 mg gegeben und anschließend über 1 bis 2 Wochen in zwei Gaben täglich auf eine Zieldosis von 120 bis 160 mg/Tag bei Patienten mit 45 kg und mehr oder auf 60 bis 80 mg/Tag bei Patienten unter 45 kg Körpergewicht auftitriert. Eine asymmetrische Dosierung mit einer morgendlichen Gabe, die um 20 oder 40 mg unter der abendlichen Gabe lag, war möglich. Im Hinblick auf den Y-MRS-Gesamtwert übertraf Ziprasidon Plazebo hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 4. Die mittleren Tagesdosen in dieser klinischen Studie lagen bei 119 mg für die Patienten mit 45 kg und mehr und bei 69 mg für die Patienten unter 45 kg.

Pädiatrische Studien

Bipolare Manie

Die Sicherheit von Ziprasidon wurde bei 237 pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) untersucht, die an klinischen Studien bei bipolarer Manie mit unterschiedlichen Dosierungen teilnahmen. Insgesamt 31 pädiatrische Patienten mit Bipolar I-Störungen erhielten orales Ziprasidon über einen Zeitraum von mindestens 180 Tagen.

In einer vierwöchigen Studie bei pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit bipolarer Manie ergaben sich keine Unterschiede zwischen den mit Ziprasidon oder Plazebo behandelten Patienten im Hinblick auf Änderungen des Mittelwertes gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Nüchternzucker, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin oder den Triglyzeridwerten.

Es gibt keine klinischen Langzeit-Doppelblindstudien, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ziprasidon bei Kindern und Jugendlichen untersuchen.

Es gibt keine klinischen Langzeitstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Ziprasidon zur Prophylaxe wiederauftretender manisch-depressiver Symptome.

Schizophrenie

Das pädiatrische Studienprogramm zu Schizophrenie bestand aus einer kurzen, 6-wöchigen, placebokontrollierten Studie (A1281134), gefolgt von einer 26-wöchigen, offenen

Verlängerungsstudie (A1281135) zur Erhebung von Informationen über die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von oral verabreichtem Ziprasidon (zweimal täglich 40-80 mg zusammen mit einer Mahlzeit) bei einer langfristigen Anwendung bei jugendlichen Teilnehmern zwischen 13 und 17 Jahren (jeweils einschließlich) mit Schizophrenie. Die pädiatrische Studie zum Referenzarzneimittel bei Schizophrenie wurde aufgrund fehlender Wirksamkeit vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beendet (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Mehrfachgabe von Ziprasidon zusammen mit Nahrung werden maximale Serumkonzentrationen typischerweise 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme beobachtet.
Die absolute Bioverfügbarkeit einer 20 mg-Dosis beträgt bei Einnahme zusammen mit Nahrung 60 %. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Ziprasidon bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme um bis zu 100 % steigt. Es wird deshalb empfohlen, Ziprasidon zusammen mit Nahrung einzunehmen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1,1 l/kg. Ziprasidon wird im Serum zu über 99 % an Proteine gebunden.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit nach oraler Anwendung von Ziprasidon beträgt 6,6 Stunden. Ein Steady State stellt sich innerhalb von 1 bis 3 Tagen ein. Die mittlere Ziprasidon-Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 5 ml/min/kg. Etwa 20 % der Dosis werden über den Urin, etwa 66 % über die Faeces ausgeschieden.

Ziprasidon zeigt bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme eine lineare Kinetik über den gesamten therapeutischen Dosisbereich von 2-mal täglich 40 bis 80 mg.

Ziprasidon unterliegt nach oraler Anwendung einem extensiven Metabolismus, lediglich eine kleine Menge wird unverändert über den Urin (< 1 %) oder die Faeces (< 4 %) ausgeschieden. Die drei Hauptstoffwechselwege führen zur Bildung von vier primären zirkulierenden Metaboliten: Benzisothiazolpiperazin-(BITP-)-Sulfoxid, BITP-Sulphon, Ziprasidon-Sulfoxid und S-Methyl-dihydroziprasidon. Der Anteil von unverändertem Ziprasidon an der Gesamtsubstanz im Serum beträgt ungefähr 44 %.

Ziprasidon wird vor allem über zwei Wege metabolisiert: zu etwa zwei Dritteln durch Reduktion und Methylierung zu S-Methyldihydroziprasidon, und zu einem Drittel durch oxidativen Metabolismus. In vitro-Studien mit subzellulären Fraktionen der menschlichen Leber zeigen, dass S-Methyldihydroziprasidon in zwei Schritten erzeugt wird. Diese Studien zeigen, dass der erste Schritt in erster Linie durch chemische Reduktion von Glutathion sowie durch enzymatische Reduktion von Aldehydoxidase vermittelt wird. Der zweite Schritt ist die Methylierung vermittelt von Thiol-Methyltransferase. *In-vitro*-Studien zeigen, dass der oxidative Stoffwechsel von Ziprasidon hauptsächlich durch Cytochrom-P450 CYP3A4 katalysiert wird und nur mit einem potenziellen geringen Beitrag von CYP1A2.

Bei In-vitro-Untersuchungen zeigen Ziprasidon, S-Methyl-dihydroziprasidon und Ziprasidonsulfoxid Effekte, die auf eine QTc-verlängernde Wirkung hindeuten könnten.

Die Elimination von S-Methyl-dihydroziprasidon erfolgt im Wesentlichen über die Faeces durch biliäre Sekretion und zu einem geringeren Anteil über einen durch CYP3A4 katalysierten Metabolismus.

Ziprasidonsulfoxid wird mittels renaler Sekretion und sekundärer Verstoffwechselung durch CYP3A4 ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Pharmakokinetische Screening-Untersuchungen bei Patienten zeigten keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

Es wurden keine klinisch bedeutsamen alters- oder geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet. Nach Berücksichtigung des unterschiedlichen Körpergewichts war die Pharmakokinetik von Ziprasidon bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren vergleichbar mit der bei erwachsenen Patienten.

In Übereinstimmung mit der Tatsache, dass die renale Clearance nur sehr wenig zur Gesamtclearance beiträgt, wurde bei Patienten mit unterschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion kein progressiver Anstieg der Belastung mit Ziprasidon vermerkt. Die Belastung bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min), mäßiggradiger (Kreatinin-Clearance 10 bis 29 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (dialysepflichtig) betrug 146 %, 87 % und 75 % von der bei gesunden Personen (Kreatinin-Clearance > 70 ml/min) unter oraler Anwendung von 20 mg zweimal täglich über 7 Tage. Es ist nicht bekannt, ob die Serumkonzentrationen der Metaboliten bei diesen Patienten erhöht sind.

Bei leichter bis mäßiggradiger Einschränkung der Leberfunktion (Child Pugh A oder B), verursacht durch eine Zirrhose, waren die Plasmakonzentrationen nach oraler Anwendung 30 % höher und die terminale Halbwertszeit etwa 2 Stunden länger als bei normalen Patienten. Über die Auswirkung einer Lebererkrankung auf die Serumkonzentrationen der Metaboliten liegen keine Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen zeigte Ziprasidon keine Hinweise auf Teratogenität. Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität und reduziertes Geburtsgewicht wurden unter Dosierungen beobachtet, die bei den Muttertieren toxische Effekte, wie beispielsweise eine verminderte Gewichtszunahme, verursachten. Bei Plasmakonzentrationen im Muttertier, die extrapoliert mit denen vergleichbar waren, die als Maximalkonzentrationen bei therapeutischen Dosierungen beim Menschen auftreten, kam es zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit und verzögerter funktioneller Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Vorverkleisterte Stärke aus Mais

Ziprasidon-Actavis 20 mg Hartkapseln:
Kapselhülle
Unterteil: Titandioxid (E 171), Gelatine
Oberteil: Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Gelatine

Ziprasidon-Actavis 40 mg Hartkapseln:
Kapselhülle

Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Gelatine

Ziprasidon-Actavis 60 mg Hartkapseln:
Kapselhülle
Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172), Gelatine

Ziprasidon-Actavis 80 mg Hartkapseln:
Kapselhülle
Unterteil: Titandioxid (E 171), Gelatine
Oberteil: Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA-Aluminium-PVC/ Aluminium Blisterpackungen

Packungsgrößen:
30 und 100 Hartkapseln
Klinikpackung mit 56 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.
Swensweg 5
Haarlem, 2031 GA
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

74625.00.00
74626.00.00
74627.00.00
74628.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig