FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ziprasidon beta 20 mg Hartkapseln
Ziprasidon beta 40 mg Hartkapseln
Ziprasidon beta 60 mg Hartkapseln
Ziprasidon beta 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ziprasidon beta 20 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 20 mg Ziprasidon (als Ziprasidonhydrochlorid).

Ziprasidon beta 40 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 40 mg Ziprasidon (als Ziprasidonhydrochlorid).

Ziprasidon beta 60 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 60 mg Ziprasidon (als Ziprasidonhydrochlorid).

Ziprasidon beta 80 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 80 mg Ziprasidon (als Ziprasidonhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

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

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

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Dosierung in der Akutbehandlung der Schizophrenie und bipolaren Manie

beträgt zweimal täglich 40 mg, zusammen mit Nahrung eingenommen. Die Dosierung kann - abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten - auf bis zu maximal zweimal täglich 80 mg erhöht werden. Wenn erforderlich, kann die höchste empfohlene Dosis bereits am 3. 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 Dosierung von zweimal 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.

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

Patienten mit eingeschränkter 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 1. Tag 20 mg als Einzeldosis zusammen mit einer Mahlzeit. Anschließend sollte Ziprasidon zweimal täglich als getrennte Gaben mit jeweils einer Mahlzeit verabreicht werden. Über einen Zeitraum von 1 bis 2 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 möglich, die um 20 oder 40 mg unter der abendlichen Gabe lag (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Es ist sehr wichtig, dass die gewichtsabhängige Maximaldosis nicht überschritten wird, da das Sicherheitsprofil 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 pädiatrischen Patienten mit Schizophrenie wurden nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollten mit Nahrung eingenommen und im Ganzen geschluckt werden, ohne sie vorher zu kauen, zu zerkleinern oder zu öffnen, da dies die Aufnahme des Arzneimittels beeinträchtigen 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
- Nichtkompensierte 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, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, 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 sind 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 das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen bei Demenzpatienten
In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Ziprasidon sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Erhöhte Mortalität bei älteren Personen mit Demenz
Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Personen mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt werden, im Vergleich zu unbehandelten Personen ein leicht erhöhtes Mortalitätsrisiko und/oder möglicherweise ein leicht erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse aufweisen. Zur Abschätzung einer genauen Größe des Risikopotenzials reichen die Daten jedoch nicht aus. Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

Ziprasidon ist nicht zur Behandlung von Demenz-assoziierten Verhaltensstörungen zugelassen.

Thromboembolie-Risiko
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (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
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Ziprasidon, sind Fälle von Priapismus berichtet worden. Wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln scheint dieses unerwünschte Ereignis nicht dosisabhängig und auch nicht abhängig von der Behandlungsdauer zu sein.

Hyperprolaktinämie
Wie bei anderen Arzneimitteln, die antagonistisch auf Dopamin-D_2-Rezeptoren wirken, kann

Ziprasidon den Prolaktinspiegel erhöhen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Stoffen, die die Prolaktinspiegel erhöhen, sind Beeinträchtigungen wie Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Gynäkomastie und Impotenz berichtet worden. Langanhaltende Hyperprolaktinämie kann, sofern von Hypogonadismus begleitet, zu einer verringerten Knochendichte führen.

Natrium
Ziprasidon beta enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, 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, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).

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

Zentralnervös wirksame Arzneimittel/Alkohol
Angesichts der primären Wirkung von Ziprasidon muss bei der Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und mit Alkohol Vorsicht walten.

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 zweimal 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-P450-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 zeigte die gleichzeitige Anwendung von Ziprasidon und Lithium im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Ziprasidon jedoch kein erhöhtes klinisches Risiko.

Es gibt nur begrenzte Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit dem Stimmungsstabilisierer Carbamazepin. Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ziprasidon und Valproat ist aufgrund des Fehlens gemeinsamer Abbauwege der beiden Arzneimittel unwahrscheinlich. In einer Studie an Patienten, die gleichzeitig Ziprasidon und Valproat erhielten, zeigte sich, dass die mittlere Valproatkonzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs lag, der sich im Vergeich bei einer Gabe von Valproat und Placebo zeigte.

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 Ziprasidonsulfoxid 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 Substrat des P-Glykoproteins (P-GP) 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 zweimal täglich 200 mg Carbamazepin über 21 Tage verringerte sich die Ziprasidon-Belastung 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 Serotonin-Syndrom auf (siehe Abschnitt 4.8). Kennzeichen dieses Serotonin-Syndroms sind unter anderem Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Diarrhö.

Proteinbindung
Ziprasidon bindet stark an Plasmaproteine. *In vitro* wurde die Plasmaproteinbindung von Ziprasidon durch Warfarin oder Propanolol (zwei Wirkstoffe mit hoher Plasmaproteinbindung) nicht verändert. Ebensowenig veränderte Ziprasidon die Bindung dieser Wirkstoffe im menschlichen Plasma. Daher ist die Wahrscheinlichkeit einer Arzneimittelinteraktion von Ziprasidon durch Verdrängungsreaktionen eher unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung bei Dosen, die bereits für das Muttertier toxisch waren und/ oder zur Sedierung führten. Es gab keine Hinweise auf teratogene Wirkungen (siehe 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 erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das potenzielle Risiko für den Fötus.

Antipsychotika-Klasseneffekt
Neugeborene, die während des 3. 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 darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt notwendig. Sollte eine Unterbrechung während der Schwangerschaft notwendig werden, ist diese nicht abrupt einzuleiten.

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 notwendig 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 müssen vor der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen entsprechend gewarnt werden.

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 aufgeführt:

sehr häufig (≥ 1/10);
häufig (≥ 1/100 bis < 1/10);
gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100);
selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000);
sehr selten (< 1/10.000)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Systemorganklasse	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100**	**Selten ≥ 1/10.000 bis< 1/1.000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion	

Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Rhinitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphopenie, Eosinophilie	
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie		
Stoffwechsel - und Ernährungsstörungen			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	
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, Sehstörungen	Okulogyre Krise, Photophobie, trockene Augen	Amblyopie, Augenjucken	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Tinnitus, 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 Unterhautgewebes		Ausschlag	Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag, Akne, Alopezie	Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Psoriasis, Angioödem, allergische Dermatitis, Gesichtsschwellung, Erythem, papulöser Ausschlag, Hautreizungen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelrigidität	Torticollis, Muskelspasmen, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Beschwerden, Gelenksteifigkeit	Trismus	

Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Dysurie	Harnretention, Enuresis	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Störung der sexuellen Erregung beim Mann	Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Amenorrhoe	Priapismus, gesteigerte Erektionen, erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Schmerz, Asthenie, Müdigkeit	Brustkorbbeschwerden, Durst	Hitzegefühl	
Untersuchungen		Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG, pathologischer Leberfunktionstest	Anstieg des Lactatdehydrogenase-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 7.941) der EKG-Ableitungen von mit Ziprasidon behandelten Patienten und bei 7,5 % (73 von 975) der Ableitungen von placebobehandelten Patienten festgestellt. Eine Verlängerung von mehr als 60 Millisekunden wurde bei den Ableitungen von 1,6 % (128 von 7.941) der mit Ziprasidon und bei 1,2 % (12 von 975) der Ableitungen von placebobehandelten Patienten beobachtet. Eine Verlängerung des QT_c-Intervalls auf mehr als 500 Millisekunden trat bei 3 von insgesamt 3.266 mit Ziprasidon behandelten Patienten auf (0,1 %) und bei 1 von insgesamt 538 Patienten (0,2 %) unter Placebo. 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

In placebokontrollierten Studien zu bipolaren Störungen (Altersgruppe: 10 bis 17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit über 10 %) Sedierung, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, verminderter Appetit und

extrapyramidales Syndrom. In einer placebokontrollierten Studie zu Schizophrenie (Altersgruppe: 13 bis 17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit über 10 %) Schläfrigkeit und extrapyramidales Syndrom. Das Sicherheitsprofil von Ziprasidon bei Kindern und Jugendlichen war im Allgemeinen ähnlich wie das Profil bei Erwachsenen. In pädiatrischen Studien wurde jedoch eine hohe Inzidenz von Sedierung und Schläfrigkeit beobachtet.

In pädiatrischen klinischen Studien kam es unter Ziprasidon zu einer ähnlichen, leichten bis mäßigen, dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls, wie sie auch in der Erwachsenenpopulation beobachtet wurde. Über tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie wurden in den placebokontrollierten 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/QT_c-Verlängerung von 446 Millisekunden (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: N05AE04

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 Positronenemissionstomographie (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-H_1- und $Alpha_1$- Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinischen M_1- 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-Wirkungs-Beziehung. 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 Kurzzeitstudien (4 bis 6 Wochen) bei schizophrenen Patienten als Nebenwirkung gemeldet wurde, war gering und bei den mit Ziprasidon und Placebo behandelten Patienten identisch (beide 0,4 %). In einer placebokontrollierten Studie über 1 Jahr wurde bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten ein Gewichtsverlust von 1 bis 3 kg (median) und bei den mit Placebo behandelten Patienten von 3 kg (median) beobachtet.

In einer doppelblinden Vergleichsstudie mit schizophrenen Patienten wurden die metabolischen Parameter Gewicht, Nüchterninsulin, Gesamtcholesterin und Triglyceride 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 QT_c-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 1 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 wurde in zwei placebokontrollierten Doppelblindstudien über 3 Wochen nachgewiesen. Es wurde Ziprasidon mit Placebo verglichen und in einer Doppelblindstudie über 12 Wochen Ziprasidon mit Haloperidol und Placebo. In diese Studien wurden ca. 850 Patienten eingeschlossen, die die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-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 bis 80 mg zweimal 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 Placebo. 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 4-wöchigen, placebokontrollierten 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, placebokontrollierten 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 Placebo verglichen. Am 1. 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 Placebo 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.

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

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 4-wöchigen Studie bei pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit bipolarer Manie ergaben sich keine Unterschiede zwischen den mit Ziprasidon oder Placebo behandelten Patienten im Hinblick auf Änderungen des Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Nüchternzucker, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin oder den Triglyceridwerten.

Die Wirksamkeit von Ziprasidon zur Behandlung von Bipolar-I-Störungen wurde in einer Studie nach Markteinführung bei Kindern und Jugendlichen (n = 171 [Sicherheitspopulation]; n = 168 [ITT-Population]) untersucht, die zu Studienbeginn die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-I-Störung erfüllten (manisch oder gemischt). In der Studie wurde flexibel dosiertes, oral verabreichtes Ziprasidon (80 bis 160 mg/Tag [40 bis 80 mg zweimal täglich] bei Patienten mit einem Gewicht von 45 kg und mehr; 40 bis 80 mg/Tag [20 bis 40 mg zweimal täglich] bei Patienten mit einem Gewicht von unter 45 kg) über einen Zeitraum von 4 Wochen mit Placebo verglichen. Die Studie zeigte, dass Ziprasidon Placebo im Hinblick auf den Y-MRS-Gesamtwert hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert bis zur Woche 4 überlegen war. In der Studie wurden zwischen mit Ziprasidon und mit Placebo behandelten Patienten keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf Änderungen des Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Nüchternblutzucker, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin oder den Triglyceridwerten festgestellt.

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

Es gibt keine klinischen Langzeitstudien bei Kindern und Jugendlichen 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 zu Ziprasidon bei Schizophrenie wurde aufgrund fehlender Wirksamkeit 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 mit Nahrung einzunehmen.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1,1 l/kg. Ziprasidon wird im Serum zu über 99 % an Protein 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 zweimal 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-Sulfon, Ziprasidonsulfoxid und S-Methyl-dihydroziprasidon. Der Anteil von unverändertem Ziprasidon an der Gesamtsubstanz im Serum beträgt ungefähr 44 %.

Ziprasidon wird vorwiegend auf zwei Wegen metabolisiert: Durch Reduktion und Methylierung zur Generierung von S-Methyl-dihydroziprasidon, was für ungefähr zwei Drittel der Metabolisierung verantwortlich ist, oder durch oxidative Metabolisierung, was das verbleibende Drittel ausmacht. *In-vitro*-Studien mit subzellulären Fraktionen menschlicher Leber weisen darauf hin, dass S-Methyl-dihydroziprasidon in zwei Schritten generiert wird. Aus diesen Studien geht hervor, dass der erste Schritt vorwiegend durch die chemische Reduktion durch Glutathion sowie die enzymatische Reduktion durch Aldehydoxidase vermittelt wird. Der zweite Schritt besteht in der durch Thiolmethyltransferase vermittelten Methylierung. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4 das wichtigste Cytochrom- P450-Enzym ist, welches die oxidative Metabolisierung von Ziprasidon katalysiert, wobei eine geringfügige Beteiligung von CYP1A2 möglich ist.

Bei *In-vitro*-Untersuchungen zeigen Ziprasidon, S-Methyl-dihydroziprasidon und Ziprasidonsulfoxid Effekte, die auf eine QT_c-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 (Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min), mäßiggradiger (Kreatininclearance 10 bis 29 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (dialysepflichtig) betrug 146 %, 87 % und 75 % von der bei gesunden Personen (Kreatininclearance > 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 zur Sicherheit 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 ein reduziertes Geburtsgewicht wurden unter Dosen 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 Dosen beim Menschen auftreten, kam es zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit und verzögerter funktioneller Entwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)

Für 20 mg, 40 mg, 80 mg Hartkapseln zusätzlich:
Indigocarmin (E 132)

Für 60 mg Hartkapseln zusätzlich:
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)

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 der Behältnisse

OPA-Aluminium-PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen:
30, 60 und 100 Hartkapseln
Klinikpackung mit 56 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Telefon 08 21/74 88 10
Telefax 08 21/74 88 14 20
E-Mail info@betapharm.de

Unsere Service Nummern für Sie:
Telefon 08 00/74 88 100
Telefax 08 00/74 88 120

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ziprasidon beta 20 mg: 82094.00.00
Ziprasidon beta 40 mg: 82095.00.00
Ziprasidon beta 60 mg: 82096.00.00
Ziprasidon beta 80 mg: 82097.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 21.10.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 21.03.2018

10. STAND DER INFORMATION

<Monat> 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig