

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeldox[®] 20 mg/ml – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Ziprasidonmesilat entsprechend 20 mg Ziprasidon.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml Injektionslösung 20 mg Ziprasidon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält weniger als 1 mmol Natrium (20 mg) pro Dosis und ist daher nahezu natriumfrei.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes bis weißliches Pulver.

Klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziprasidon Injektionslösung ist indiziert für die Akuttherapie von Erregungszuständen bei Patienten mit Schizophrenie für die Dauer von bis zu höchstens drei aufeinander folgenden Tagen, wenn eine orale Therapie nicht geeignet ist.

Die Behandlung mit Ziprasidon Injektionslösung sollte so bald wie möglich beendet und auf orales Ziprasidon umgestellt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nur zur intramuskulären Anwendung.

Eine intravenöse Verabreichung muss vermieden werden.

Die intramuskuläre Darreichungsform soll nur bei Patienten angewendet werden, bei denen eine orale Behandlung nicht geeignet ist.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg, nach Bedarf bis zu einer Maximaldosis von 40 mg täglich. Dosen von 10 mg können alle 2 Stunden verabreicht werden. Bei manchen Patienten kann eine Anfangsdosis von 20 mg erforderlich sein; eine weitere Dosis von 10 mg kann dann nach 4 Stunden gegeben werden. Danach können Dosen von 10 mg alle 2 Stunden bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg gegeben werden. Die intramuskuläre Gabe von Ziprasidon über mehr als 3 aufeinander folgende Tage wurde nicht untersucht.

Sofern eine Langzeittherapie angezeigt ist, muss die Therapie so bald wie möglich auf die oralen Ziprasidon-Hartkapseln bis zu 80 mg 2 mal täglich umgestellt werden.

Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung mit der intramuskulären Behandlung älterer Patienten (> 65 Jahre) ist begrenzt. Die intramuskuläre Gabe wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll die intramuskuläre Injektion von Ziprasidon mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Anleitung zur Rekonstitution siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekanntes QT-Intervall-Verlängerung. Angeborenes QT-Syndrom. Kürzlich vorangegangener akuter Myokardinfarkt. Dekompensierte Herzinsuffizienz. Herzrhythmusstörungen, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA oder III behandelt werden.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

QT-Intervall

Ziprasidon verursacht eine leichte bis mäßige dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Ziprasidon darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie ist Vorsicht geboten. Elektrolytstörungen wie Hypokalämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko des Auftretens maligner Arrhythmien und sollten vor Beginn einer Ziprasidon-Behandlung korrigiert werden. Bei Patienten mit stabilen Herzerkrankungen soll vor Behandlungsbeginn eine EKG-Untersuchung in Erwägung gezogen werden.

Bei Auftreten kardialer Symptome wie Palpitationen, Vertigo, Synkopen oder Krampfanfälle muss die Möglichkeit maligner kardialer Arrhythmien in Erwägung gezogen und eine Herzuntersuchung einschließlich EKG durchgeführt werden. Ist das QTc-Intervall > 500 msec, wird ein Behandlungsabbruch empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Seit der Markteinführung wurde über seltene Fälle von Torsade de pointes bei mit Ziprasidon behandelten Patienten berichtet, die multiple Risikofaktoren für das Auftreten solcher Ereignisse hatten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intramuskulärem Ziprasidon bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Ältere Patienten wurden nicht in ausreichender Zahl in die klinischen Studien eingeschlossen. Somit kann keine Empfehlung bezüglich der Dosierung gegeben und die intramuskuläre Behandlung bei diesen Patienten nicht empfohlen werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein seltener, aber potenziell letaler Symptomkomplex, der im Zusammenhang mit Neuroleptika einschließlich Ziprasidon beobachtet wurde. Die Behandlung des MNS muss ein unverzügliches Absetzen aller Neuroleptika beinhalten.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Von Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) wurde im Zusammenhang mit der Verabreichung von Ziprasidon berichtet. Das DRESS-Syndrom besteht aus einer Kombination von drei oder mehreren der folgenden Symptome: Hautreaktionen (wie Hautausschlag oder exfoliative Dermatitis), Eosinophilie, Fieber, Lymphadenopathie und einer oder mehrerer systemischer Komplikationen wie Hepatitis, Nephritis, Pneumonitis, Myokarditis oder Perikarditis.

Von anderen schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen, wie dem Stevens-Johnson-Syndrom, wurde im Zusammenhang mit der Verabreichung von Ziprasidon berichtet.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen können manchmal tödlich verlaufen. Setzen Sie Ziprasidon ab, wenn schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen auftreten.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wurden nicht in ausreichender Zahl in die klinischen Studien eingeschlossen. Somit wurde die sichere Anwendung der intramuskulären Form bei dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.3).

Blutdruck

Nach intramuskulärer Gabe von Ziprasidon treten nicht selten Schwindel, Tachykardie und orthostatische Dysregulation auf. Einzelfälle von erhöhtem Blutdruck wurden ebenfalls berichtet. Besondere Vorsicht ist bei ambulanten Patienten angezeigt.

Tardive Dyskinesie

Es besteht die Möglichkeit, dass Ziprasidon nach Langzeitbehandlung Spätdyskinesien oder andere spät auftretende extrapyramidale Symptome auslöst. Wenn Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, soll eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Ziprasidon in Erwägung gezogen werden.

Stürze

Ziprasidon kann Somnolenz, Schwindelgefühl, lageabhängige Hypotonie und Gangstörung verursachen, was zu Stürzen führen kann. Bei der Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Risiko ist daher Vorsicht geboten, und es sollte eine niedrigere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden (z. B. ältere oder geschwächte Patienten) (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

Vorsicht ist angezeigt bei der Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Ziprasidon muss daher bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse bei Demenz-Patienten

In randomisierten, plazebokontrollierten Studien mit einigen atypischen Neuroleptika wurde bei Patienten mit Demenz ein etwa dreifaches Risiko für zerebrovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet. Der Mechanismus dieses erhöhten Risikos ist nicht bekannt. Für andere Neuroleptika und andere Patientenpopulationen kann ein erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Zeldox muss bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

Erhöhte Mortalität bei älteren Personen mit Demenz

Daten aus zwei umfangreichen Beobachtungsstudien zeigen, dass ältere Personen mit Demenz, die mit Neuroleptika behandelt werden, im Vergleich zu unbehandelten Personen ein geringfügig erhöhtes Mortalitätsrisiko und/oder Risiko für potenzielle zerebrovaskuläre Ereignisse haben. Die Daten reichen nicht aus, um das exakte Ausmaß dieses Risikos dezidiert abschätzen zu können und die Ursache für das erhöhte Risiko ist unbekannt.

Zeldox ist nicht zugelassen für die Behandlung von demenzbedingten Verhaltensstörungen.

Venöse Thromboembolien

Unter einer Behandlung mit Neuroleptika wurden Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) berichtet. Da Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten vor und während der Behandlung mit Ziprasidon alle möglichen Risikofaktoren für VTE identifiziert und präventive Maßnahmen getroffen werden.

Priapismus

Unter der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Ziprasidon, wurden Fälle von Priapismus berichtet. Wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln schien diese Nebenwirkung weder dosisabhängig zu sein noch zeigte sie eine Korrelation mit der Behandlungsdauer.

Mortalitätsberichte nach der Markteinführung

Wie bei anderen intramuskulären Antipsychotika wurde auch bei der intramuskulären Anwendung von Zeldox über Todesfälle, hauptsächlich bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren, berichtet. Obwohl kein Kausalzusammenhang festgestellt wurde, ist bei der intramuskulären Anwendung von Zeldox Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Ziprasidon und anderen das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt. Ein additiver Effekt von Ziprasidon und derartigen Substanzen kann nicht ausgeschlossen werden, daher darf Ziprasidon nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Arsen trioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).

Zentralnervös wirksame Arzneimittel/Alkohol

Angesichts der primär zentralnervösen Wirkung von Ziprasidon ist Vorsicht geboten bei der Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und Alkohol.

Einfluss von Ziprasidon auf andere Arzneimittel

Alle Wechselwirkungsstudien wurden mit oralem Ziprasidon durchgeführt.

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 ausgeprägte Hemmung der CYP2D6. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Ziprasidon ein mäßiger 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 Verabreichung von Ziprasidon verursachte keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Östrogen- (Ethinylestradiol, ein CYP3A4-Substrat) oder Progesteronderivaten.

Lithium: Die gleichzeitige Verabreichung von Ziprasidon hatte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Lithium.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ziprasidon

Der CYP3A4 Hemmstoff Ketoconazol (400 mg/Tag) erhöhte die Serumkonzentration von Ziprasidon um < 40 %. Die Serumspiegel von S-Methyldihydroziprasidon und Ziprasidonsulphoxid waren gegenüber der 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 Gabe von starken CYP3A4 Hemmstoffen von klinischer Bedeutung sind, daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Antazida: Die wiederholte Gabe von aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida oder Cimetidin führte zu keiner klinisch signifikanten Beeinflussung der Pharmakokinetik von Ziprasidon nach Nahrungsaufnahme.

Serotonerge Arzneimittel

In Einzelfällen wurde von einem Serotonin-Syndrom berichtet, das in zeitlichem Zusammenhang mit dem gleichzeitigen therapeutischen Einsatz von Ziprasidon mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie z.B. SSRIs (siehe Abschnitt 4.8) auftrat. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Verwirrung, Agitation, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonie und Diarrhoe beinhalten.

Proteinbindung

Ziprasidon weist eine hohe Plasmaproteinbindung auf. Weder wurde die In-vitro-Plasmaproteinbindung von Ziprasidon durch Warfarin bzw. Propranolol, zwei Arzneimittel mit hoher Proteinbindung, beeinflusst, noch veränderte Ziprasidon die Bindung dieser Arzneimittel im menschlichen Plasma. Daher ist mit Ziprasidon das Potenzial für Arzneimittelinteraktionen durch Verdrängung unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung bei Dosen, die für das Muttertier toxisch waren und/oder zur Sedierung führten. Es gab keine Evidenz für teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine Studien an schwangeren Frauen vor. Da die Erfahrungen beim Menschen begrenzt sind, darf Ziprasidon in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn der mögliche Nutzen für die Mutter größer ist als das potenzielle Risiko für den Fötus.

Class Labelling Antipsychotika

Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien an stillenden Frauen vor. Begrenzte Daten zeigen, dass Ziprasidon in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Patientinnen sollte

geraten werden, nicht zu stillen, wenn sie Ziprasidon verabreicht bekommen. Falls die Behandlung unumgänglich ist, muss abgestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien an Frauen und Männern vor, die Ziprasidon ausgesetzt waren.

Empfängnisverhütung – Frauen im gebärfähigen Alter, die Ziprasidon erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, für ausreichenden Konzeptionsschutz zu sorgen.

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

Da Ziprasidon Somnolenz verursachen kann und dies die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann, müssen Patienten, die ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, auf diesen Umstand entsprechend hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Ziprasidon i.m.

Die folgende Tabelle enthält Nebenwirkungen mit wahrscheinlichem, möglichem und unbekanntem Zusammenhang mit Ziprasidon aus Phase-2/3-Studien. Die häufigsten Erscheinungen waren Übelkeit, Sedierung, Schwindel, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit.

Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit angeführt: *sehr häufig* ($\geq 1/10$), *häufig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *gelegentlich* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *selten* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *sehr selten* ($< 1/10.000$), *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Organklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems					anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Agitiertheit, Schlaflosigkeit	Manie, Psychose, asoziales Verhalten, Muskelzucken		Hypomanie
Erkrankungen des Nervensystems		Dystonie, Extrapyramidale Störungen, Akathisie, Tremor, Somnolenz, Kopfschmerzen,	Synkope, Frühdyskinesien, Parkinsonismus, Zahnradphänomen, Dysarthrie, Dyspraxie, lagebedingter Schwindel		Malignes neuroleptisches Syndrom, Serotonin-Syndrom, Gesichtsmuskelschwäche, Spätdyskinesien

Organklasse	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	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		Schwindel- gefühl, Sedierung			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel		
Herz- erkrankungen		Tachykardie	Bradykardie		Torsade de pointes
Gefäß- erkrankungen		Hypertonie, Hypotonie	Orthostatische Hypotonie, Hitzegefühl		venöse Embolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Laryngospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Mund- trockenheit	Diarrhoe, dünner Stuhl	Dysphagie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Hyperhidrosis, Ausschlag		Arzneimittel- exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Angioödeme
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Rigidität der Skelett- muskulatur			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Dysurie, Harn- inkontinenz	Enuresis
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Entzugssymptome bei Neugeborenen
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			Priapismus		Galaktorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Asthenie, Brennen und Schmerzen an der Injektions- stelle Müdigkeit	Absetzsyndrom, grippeähnliche Erkrankung, Beschwerden und Irritationen an der Injektionsstelle		

Organklasse	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	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Untersuchungen			Blutdruck erniedrigt, Leberenzym- erhöhung		

Die am häufigsten berichteten kardiovaskulären Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit fixer Dosierung von Ziprasidon i.m. waren: Schwindel (10 mg: 11 %, 20 mg: 12 %), Tachykardie (10 mg: 4 %, 20 mg: 4 %) und lagebedingter Schwindel (10 mg: 2 %, 20 mg: 2 %), orthostatische Hypotonie (20 mg: 5%) und Hypotonie (10 mg: 2%).

In klinischen Studien mit fixer Dosierung von Ziprasidon i.m. vor der Markteinführung wurde ein Blutdruckanstieg bzw. Bluthochdruck bei 2,2 % der Patienten mit einer Dosis von 10 mg und ein Blutdruckanstieg bei 2,8 % der Patienten mit 20 mg beobachtet.

In klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Ziprasidon bei Schizophrenie und bipolarer Manie kam es gelegentlich - bei weniger als 1 % der mit Ziprasidon behandelten Patienten - zu tonisch-klonischen Krampfanfällen und Hypotonie.

Ziprasidon verursacht eine leichte bis mäßige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien bei Schizophrenie wurde ein Anstieg um 30 bis 60 Millisekunden bei 12,3 % (976 von 7941) der EKG-Aufzeichnungen von mit Ziprasidon behandelten Patienten und bei 7,5 % (73 von 975) der Aufzeichnungen von plazebobehandelten Patienten gesehen. Eine Verlängerung von mehr als 60 Millisekunden wurde bei 1,6 % (128/7941) der mit Ziprasidon und bei 1,2 % (12/975) der plazebobehandelten Patienten beobachtet. Eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf über 500 Millisekunden trat bei 3 von insgesamt 3266 (0,1 %) mit Ziprasidon behandelten Patienten auf und bei 1 von insgesamt 538 Patienten (0,2 %) unter Plazebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in klinischen Studien bei bipolarer Manie beobachtet.

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

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit Überdosierungen von Ziprasidon sind begrenzt. Die höchste bestätigte, auf einmal eingenommene Menge von Ziprasidon ist 12.800 mg. In diesem Fall traten extrapyramidale Symptome und ein QTc-Intervall von 446 msec (ohne kardiale Auswirkungen) auf. Generell sind die

am häufigsten berichteten Symptome nach einer Überdosierung extrapyramidale Symptome, Somnolenz, Tremor und Angst.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotikum, Indolderivate, ATC-Code N05AE04

Ziprasidon hat eine hohe Affinität zu Dopamin-Typ 2 (D₂)-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 D₂-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 D₂-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine mäßig ausgeprägte Affinität zu neuronalen Serotonin- und Noradrenalintransportsystemen und eine mäßiggradige Affinität für Histamin-H₁- und Alpha₁-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinen M₁-Rezeptoren.

Ziprasidon hat sich als Antagonist sowohl an Serotonin Typ 2_A- (5HT_{2A}-) als auch an Dopamin Typ 2- (D₂-) Rezeptoren erwiesen. Es wird angenommen, dass die antipsychotische 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 aus klinischen Prüfungen

In klinischen Studien wurde die Sicherheit und Verträglichkeit der intramuskulären Gabe mit anschließender oraler Therapie nachgewiesen.

Ergebnisse einer großen Sicherheitsstudie nach der Markteinführung

Nach der Zulassung wurde eine randomisierte Studie mit einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr an 18.239 Patienten mit Schizophrenie durchgeführt, um festzustellen ob der Einfluss von Ziprasidon auf das QTc-Intervall mit einem erhöhten Risiko für nicht-suizidale Mortalität einhergeht. Diese Studie, die unter realen Bedingungen der klinischen Praxis durchgeführt wurde, zeigte keine Differenz zwischen Ziprasidon und Olanzapin hinsichtlich der nicht-suizidalen Gesamtmortalitätsrate (primärer Endpunkt). Die Studie ergab auch keine Differenz hinsichtlich sekundärer Endpunkte wie Gesamtmortalität (alle Ursachen), suizidbedingter und durch plötzlichen Tod bedingter Mortalität; es wurde jedoch eine nicht-signifikante, numerisch höhere Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität in der Ziprasidon-Gruppe beobachtet. Ebenso ergab sich in der Ziprasidon-Gruppe eine statistisch signifikante höhere Inzidenz von Hospitalisierungen insgesamt (alle Ursachen), die vorwiegend auf Unterschiede in der Anzahl psychiatrischer Hospitalisierungen zurückzuführen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Ziprasidon nach intramuskulärer Gabe beträgt 100 %. Nach intramuskulären Einzeldosen werden maximale Serumspiegel typischerweise etwa 30 - 60 Minuten nach Applikation erreicht. Die Exposition nimmt dosisabhängig zu und nach 3-tägiger intramuskulärer Gabe wird eine geringe Akkumulation beobachtet.

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 am 3. Tag der Behandlung betrug zwischen 8 und 10 Stunden. Die mittlere terminale Halbwertszeit von Ziprasidon nach intravenöser Gabe beträgt 6 Stunden. Die mittlere Ziprasidon-Clearance nach intravenöser Gabe beträgt 5 ml/min/kg. Etwa 20 % der Dosis werden über den Urin, etwa 66 % über die Fäzes ausgeschieden.

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

Die Metabolisierung von Ziprasidon erfolgt im Wesentlichen über zwei Wege: Über Reduktion und Methylierung wird S-Methyldihydroziprasidon gebildet. Dies stellt zwei Drittel der Metabolisierung dar, oxidative Metabolisierung macht das andere Drittel aus. *In-vitro*-Studien mit subzellulärer Fraktionierung menschlicher Leber deuten darauf hin, dass S-Methyldihydroziprasidon in zwei Schritten gebildet wird. Diese Studien zeigen, dass der erste Schritt hauptsächlich durch chemische Reduktion über Glutathion vermittelt wird, sowie durch enzymatische Reduktion über Aldehydoxidase. Der zweite Schritt ist eine durch Thiol S-Methyltransferase vermittelte Methylierung. *In-vitro*-Studien zeigen, dass CYP3A4 als zentrales P450-Cytochrom die oxidative Metabolisierung von Ziprasidon katalysiert, unter möglicher geringfügiger Beteiligung von CYP1A2.

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

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

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

Spezielle Patientengruppen

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

Es wurden keine klinisch bedeutsamen alters- oder geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Pharmakokinetik nach oraler Verabreichung beobachtet.

Entsprechend dem geringen Anteil der renalen an der allgemeinen Clearance gab es keine progressiven Erhöhungen der Ziprasidon-Exposition bei Patienten mit verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz. Die Exposition bei Patienten mit leichter (Kreatinin Clearance 30 - 60 ml/min), mäßiger (Kreatinin Clearance 10 – 29 ml/min) und schwerer Funktionseinschränkung (Dialysepatienten) betrug 146 %, 87 % und 75 % der bei Gesunden (Kreatinin Clearance >70 ml/min) nach oraler Gabe von 20 mg 2-mal täglich über sieben Tage festgestellten. 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 Verabreichung 30 % höher und die terminale Halbwertszeit etwa 2 Stunden länger als bei normalen Patienten. Über die Auswirkung einer Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik der Metaboliten liegen keine Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheit von oral verabreichtem Ziprasidon zeigen keine besonderen Risiken für den Menschen auf der Basis üblicher Untersuchungen zum pharmakologischen Sicherheitsprofil, zur Genotoxizität und zur Karzinogenität. In Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen zeigte Ziprasidon keine Evidenz für 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, extrapoliert vergleichbar mit Maximalkonzentrationen bei therapeutischen Humandosierungen, kam es zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit und verzögerter funktioneller Entwicklung.

Aus den Studien mit parenteralem Ziprasidon ergaben sich keine für die klinische Anwendung relevanten negativen Befunde.

In einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen wurden mit dem Hilfsstoff Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether Abweichungen der Skelettbildung, jedoch keine Missbildungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Natrium- β -cyclodextrin-sulfobutylether

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf außer mit dem in Abschnitt 6.6 angeführten Wasser für Injektionszwecke nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Haltbarkeit des Präparates nach Rekonstitution für 24 Stunden bei bis zu 25°C und für 7 Tage bei 2°C bis 8°C wurde nachgewiesen. Trotzdem soll das Produkt aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich verwendet werden. Sofern kein unmittelbarer Verbrauch erfolgt, liegen Aufbewahrungszeit und Lagerbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sie sollten unter normalen Bedingungen nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C betragen, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Außenverpackung aufbewahren.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Neutralglas der Type 1, die Pulver (Ziprasidonmesilat) enthalten. Die Durchstechflaschen sind mit einem Butyl-Lyophilisierungsgummistopfen und Flip-off-Kappen aus Aluminium verschlossen.

Ampullen aus Neutralglas der Type 1, die Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) enthalten.

Packungsgröße: Packung mit einer Durchstechflasche und eine Ampulle.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Der Inhalt der Durchstechflasche (Pulver) muss durch Zugabe von 1,2 ml des beigefügten Wassers für Injektionszwecke (Lösungsmittel) und anschließendes Schütteln bis zur vollständigen Lösung auf eine Konzentration von 20 mg Ziprasidon pro ml rekonstituiert werden. Es dürfen nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, verwendet werden. Aus jeder Durchstechflasche darf nur eine Dosis (0,5 ml entsprechend 10 mg Ziprasidon oder 1 ml entsprechend 20 mg Ziprasidon) entnommen werden. Der Rest muss verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24365

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.02.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.08.2010

10. STAND DER INFORMATION

07/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten