



PRODUKTRESUMÉ

for

Zeldox, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
21154

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Zeldox

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hætteglasset indeholder ziprasidonmesylat som giver 20 mg ziprasidon. Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 20 mg ziprasidon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder mindre end 1 mmol natrium (20 mg) pr. dosis, dvs. stort set natriumfrit.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt til off-white pulver.
Klar farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Zeldox pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning er indiceret til hurtig kontrol af agitation hos patienter med skizofreni, hvis oral behandling ikke er mulig, maksimalt i 3 på hinanden følgende dage.

Behandling med Zeldox pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, bør stoppes og behandling med oral ziprasidon bør påbegyndes, så snart det er klinisk forsvarligt.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Dosering
Kun til intramuskulær injektion.

Intravenøs indgivelse skal undgås.

Behandling med intramuskulær injektion bør kun anvendes til patienter, hvor behandling med en oral formulering ikke er velegnet.

Voksne

Den anbefalede dosis er 10 mg givet efter behov op til maksimalt 40 mg dagligt. Doser på 10 mg kan gives hver anden time. Nogle patienter kan have brug for en initial dosis på 20 mg, som kan efterfølges af endnu en dosis på 10 mg efter 4 timer. Herefter kan der gives doser på 10 mg hver anden time op til maksimalt 40 mg dagligt. Intramuskulær administration af ziprasidon i mere end 3 på hinanden følgende dage er ikke undersøgt.

Hvis langtidsbehandling er indiceret, bør der hurtigst muligt skiftes fra intramuskulær injektion til orale ziprasidonkapsler, som kan gives i doser op til 80 mg 2 gange dagligt.

Ældre

Den kliniske erfaring med intramuskulær behandling hos ældre patienter (> 65 år) er begrænset. Behandling med intramuskulær injektion anbefales ikke til denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og effekt hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ziprasidon intramuskulær injektion skal gives med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Lavere dosis bør overvejes til patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Vejledning om rekonstitution findes i pkt. 6.6

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt forlænget QT-interval. Kongenit langt QT-syndrom. Nylig akut myokardieinfarkt. Inkompenseret hjertesvigt. Arytmier behandlet med klasse Ia og III antiarytmika.

Samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, som f.eks. klasse Ia- og III-antiarytmika, arsenitoxid, halofantrin, levomethadylacetat, mesoridazin, thioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesilat, mefloquin, sertindol eller cisaprid (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

QT-interval

Ziprasidon forårsager en let til moderat dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.8 og 5.1).

Ziprasidon bør ikke gives sammen med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5). Forsigtighed tilrådes hos patienter med signifikant bradykardi. Elektrolytforstyrrelser som f.eks. hypokaliæmi og hypomagnesæmi øger risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres, inden behandlingen med ziprasidon

påbegyndes. Ved behandling af patienter med stabil hjertesygdom bør det overvejes at tage et EKG, inden behandling indledes.

Hvis hjertesymptomer som f.eks. palpitationer, vertigo, synkope eller kramper opstår, bør muligheden for malign hjertearytmi overvejes, og en undersøgelse af hjertet inkl. EKG bør gennemføres. Hvis QTc-intervallet er >500 msek, anbefales det at stoppe behandlingen (se pkt. 4.3).

Efter markedsføring er der indberettet sjældne tilfælde af torsade de pointes hos patienter med flere forstyrrende risikofaktorer, som fik ziprasidon.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og effekt af ziprasidon intramuskulær injektion hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Ældre (> 65 år)

Ældre patienter er ikke inkluderet i de kliniske forsøg i et tilstrækkeligt antal til, at der kan gives nogen anbefaling vedrørende doseringen. Derfor frarådes intramuskulær behandling af disse patienter.

Malignt neuroleptika-syndrom (MNS)

MNS er et sjældent men potentielt fatalt syndrom, som er rapporteret i forbindelse med brug af antipsykotika, herunder ziprasidon. Behandling af MNS bør omfatte øjeblikkelig seponering af samtlige antipsykotika.

Alvorlige kutane bivirkninger

Lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er blevet indberettet ved behandling med ziprasidon. DRESS består af en kombination af tre eller flere af følgende: kutane reaktioner (som f.eks. udslæt eller exfoliativ dermatitis), eosinofili, feber, lymfadenopati samt en eller flere systemiske komplikationer, som f.eks. hepatitis, nefritis, pneumonitis, myokarditis og perikarditis.

Andre alvorlige kutane bivirkninger, som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, er blevet indberettet ved behandling med ziprasidon.

Alvorlige kutane bivirkninger er til tider fatale. Seponer ziprasidon, hvis der forekommer alvorlige kutane bivirkninger.

Kardiovaskulær sygdom

Patienter med kardiovaskulære sygdomme har ikke været inkluderet i de kliniske forsøg i et tilstrækkeligt antal. Derfor er sikker brug af den intramuskulære formulering ikke undersøgt (se pkt. 4.3).

Blodtryk

Svimmelhed, takykardi og ortostatisk hypotension er ikke usædvanligt hos patienter efter intramuskulær injektion af ziprasidon. Enkelte tilfælde af hypertension er også rapporteret. Forsigtighed bør udvises, specielt hos ambulante patienter.

Tardiv dyskinesi

Ved langtidsbehandling er der risiko for, at ziprasidon forårsager tardiv dyskinesi og andre tardive ekstrapyramidale syndromer. Ved tegn og symptomer på tardiv dyskinesi bør dosisreduktion eller seponering af ziprasidon overvejes.

Faldulykker

Ziprasidon kan forårsage døsigthed, svimmelhed, ortostatisk hypotension, gangforstyrrelser, som kan føre til fald. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med højere risiko (f.eks. ældre eller svækkede patienter), og en lavere startdosis bør overvejes (se pkt. 4.2).

Kramper

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter, som tidligere har haft kramper.

Nedsat leverfunktion

Der savnes erfaring med behandling af patienter med alvorlig leverinsufficiens og ziprasidon bør anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Øget risiko for cerebrovaskulære hændelser hos patienter med demens

Der er set ca. 3 gange så stor risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med visse atypiske antipsykotika i randomiserede placebo-kontrollerede kliniske forsøg hos patienter med demens. Mekanismen bag den øgede risiko er ikke kendt. En øget risiko kan ikke udelukkes for andre antipsykotika eller i andre patientpopulationer. Zeldox bør anvendes med forsigtighed til patienter med risikofaktorer for slagtilfælde.

Øget mortalitet hos ældre personer med demens

Data fra 2 store observationsundersøgelser viser, at ældre personer med demens, som bliver behandlet med antipsykotika, har en let øget risiko for dødsfald og/eller mulige cerebrovaskulære hændelser sammenlignet med dem, der ikke bliver behandlet. Der er ikke tilstrækkeligt data til at give et bestemt estimat af den præcise størrelse af risikoen, og årsagen til den øgede risiko kendes ikke.

Zeldox er ikke godkendt til behandling af demensrelaterede adfærdsforstyrrelser.

Venøs tromboembolisme

Tilfælde af venøs tromboembolisme (VTE) er blevet indberettet fra patienter i behandling med antipsykotika. Patienter i behandling med antipsykotika har ofte erhvervede risikofaktorer for VTE. Derfor bør alle mulige risikofaktorer for VTE klarlægges før og under behandling med ziprasidon, og der bør tages forebyggende forholdsregler.

Priapisme

Tilfælde af priapisme er blevet indberettet fra patienter i behandling med antipsykotika, herunder ziprasidon. Som for andre psykofarmaka synes denne bivirkning ikke at være dosisafhængig, og den korrelerede ikke med behandlingsvarigheden.

Rapporter om dødsfald efter markedsføring

Som ved andre intramuskulære antipsykotika er der indberettet dødsfald efter brug af intramuskulær ziprasidon, oftest hos patienter med flere sammenblandede risikofaktorer. Selv om der ikke er fastslået kausal sammenhæng, bør intramuskulær ziprasidon anvendes med forsigtighed.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske og farmakodynamiske forsøg af ziprasidon og andre lægemidler, som forlænger QT-intervallet er ikke gennemført. En additiv virkning af ziprasidon og disse lægemidler kan ikke udelukkes, og derfor bør ziprasidon ikke gives sammen med lægemidler, som forlænger QT-intervallet, som f.eks. klasse Ia- og III-antiarytmika, arsentrioxid, halofantrin, levomethadylacetat, mesoridazin, thioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesilat, mefloquin, sertindol eller cisaprid (se pkt. 4.3).

CNS-lægemidler/alkohol

Med udgangspunkt i ziprasidons primære virkninger bør det anvendes med forsigtighed i kombination med andre centralt virkende lægemidler og alkohol.

Virkning af ziprasidon på andre lægemidler

Alle interaktionsforsøg er gennemført med oral ziprasidon.

Et *in vivo* forsøg med dextromethorphan viser ingen udtalt hæmning af CYP2D6 ved plasmakoncentrationer 50% lavere end dem, der opnås efter indgift af 40 mg ziprasidon 2 gange dagligt. *In vitro* resultater tyder på, at ziprasidon kan være en moderat hæmmer af CYP2D6 og CYP3A4. Dog er det ikke sandsynligt, at ziprasidons påvirkning af farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres via disse cytokrom P450 isoformer, vil have klinisk betydning.

Orale antikonceptiva: Indgift af ziprasidon fører ikke til signifikant ændring i farmakokinetikken af østrogen (etinylostradiol, et CYP3A4 substrat) eller progesteron.
Lithium: Samtidig indgift af ziprasidon påvirker ikke farmakokinetikken af lithium.

Andre lægemidlers virkning på ziprasidon

CYP3A4-hæmmeren ketoconazol (400 mg dagligt) øger serumkoncentrationen af ziprasidon med <40%. Serumkoncentrationen af S-methyl-dihydroziprasidon og ziprasidonsulfoxid ved forventet T_{max} af ziprasidon øges med henholdsvis 55% og 8%. Der er ikke set yderligere QTc-forlængelse. Ændringer i farmakokinetik som følge af samtidig indgift af potente CYP3A4-hæmmere anses ikke for at have klinisk relevans, og derfor er dosisjustering ikke nødvendig.

Carbamazepinbehandling, 200 mg 2 gange dagligt i 21 dage, fører til et fald på ca. 35% i eksponering for ziprasidon.

Antacida: Flergangs doser af antacida, der indeholder aluminium og magnesium eller cimetidin har ingen klinisk signifikant virkning på ziprasidons farmakokinetik, når dette tages sammen med føde.

Serotonerge lægemidler

I enkeltstående tilfælde er der set rapporter af serotonergt syndrom midlertidigt forbundet med terapeutisk anvendelse af ziprasidon i kombination med andre serotonerge lægemidler som f.eks. SSRI (se pkt. 4.8). Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte konfusion, agitation, feber, svedtendens, ataksi, hyperrefleksi, myoklonus og diarré.

Proteinbinding

Ziprasidon bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner. Plasmaproteinbinding af ziprasidon *in vitro* blev ikke ændret af warfarin eller propranolol, to stoffer med høj proteinbinding, og ziprasidon ændrede heller ikke disse stoffers binding til humant plasma. Derfor er potentialet for lægemiddel-interaktion med ziprasidon på grund af displacering usandsynlig.

4.6 Graviditet og amning

I reproduktionstoksicitetsforsøg ses bivirkninger i forbindelse med reproduktionsprocessen ved doser, der er forbundet med maternel toksicitet og/eller sedation. Der er ingen tegn på teratogenicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ikke udført forsøg på gravide kvinder. Da erfaringen hos mennesker er begrænset, frarådes behandling med ziprasidon under graviditet, medmindre den forventede fordel for moderen opvejer den mulige risiko for fosteret.

Antipsykotisk klasseeffekt

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika under tredje trimester af graviditeten, har risiko for at få bivirkninger, som omfatter ekstrapyrimidale og/eller abstinenssymptomer i varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der har været indberettet tilfælde af agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, respirationsforstyrrelser eller spiseforstyrrelser. Derfor skal nyfødte monitoreres omhyggeligt.

Amning

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser på ammende kvinder. Der findes en enkelt kasuistik, der viser, at ziprasidon kan påvises i modermælk. Patienter bør rådes til ikke at amme, hvis de er i behandling med ziprasidon. Hvis behandling er nødvendig, bør amningen ophøre.

Fertilitet

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser på kvinder og mænd, der har fået ziprasidon.

Prævention - Kvinder i den fødedygtige alder, som behandles med ziprasidon, bør rådes til at anvende en passende form for prævention.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Ziprasidon kan medføre døsigthed og kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal derfor rådes til passende forsigtighed.

4.8 Bivirkninger

Ziprasidon intramuskulær injektion

Tabellen nedenfor viser bivirkninger, hvor der er mulig, sandsynlig eller ikke kendt sammenhæng med ziprasidon set i fase II-III forsøg. De mest almindelige bivirkninger er kvalme, sedation, svimmelhed, smerter på injektionsstedet, hovedpine og døsigthed.

Alle bivirkninger er anført efter organklasse og frekvens: *meget almindelig* ($\geq 1/10$), *almindelig* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *ikke almindelig* ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), *sjældent* ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), *meget sjældent* ($< 1/10.000$), *ikke kendt* (*kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data*).

De anførte bivirkninger kan også skyldes den tilgrundliggende sygdom og/eller anden samtidig behandling.

Organklasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjældent $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed
Metabolisme og ernæring			Nedsat appetit		
Psykiske forstyrrelser		Agitation, søvnløshed	Mani, sindslidelser, asocial opførsel, trækning		Hypomani
Nervesystemet		Dystoni, ekstrapyramidale lidelser, akatisi, tremor, døsigthed hovedpine, svimmelhed, sedation	Synkope, dyskinesi, parkinsonisme, tandhjulsrigiditet, dysartri, dyspraksi, postural svimmelhed		Malignt neuroleptikasyndrom, serotonin syndrom, hængende ansigt, tardiv dyskinesi
Øre og labyrint			Vertigo		
Hjerte		Takykardi	Bradykardi		Torsade de pointes
Vaskulære sygdomme		Hypertension, hypotension	Ortostatisk hypotension, blussen (rødme af ansigt eller hals)		Venøs embolisme
Luftveje, thorax og mediastinum			Laryngospasme		
Mave-tarmkanalen		Opkastning, kvalme, obstipation, mundtørhed	Diarré, løs afføring	Dysfagi	
Hud og subkutane væv			Hyperhidrose, udslæt		Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelstivhed			
Nyrer og urinveje				Dysuri, urininkontinens	Enuresis
Graviditet, puerperium og					Neonatalt abstinenssyndrom

Organklasse	Meget almindelig ig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvæ rende data)
den perinatale periode					om
Det reproduktive system og mammae			Priapisme		Galaktorrhoea
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Asteni, smerte på injektionsstedet, svie på injektionsstedet, træthed	Lægemedelabstine nssymptom, influenzalignende sygdom, ubehag på injektionsstedet, irritation på injektionsstedet		
Undersøgelser			Blodtryksfald, forhøjede leverenzymmer		

De mest almindelige kardiovaskulære bivirkninger indberettet fra kliniske forsøg med intramuskulær ziprasidon i faste dosisregimer er: Svimmelhed (10 mg - 11%, 20 mg - 12%), takykardi (10 mg - 4%, 20 mg - 4%) og postural svimmelhed (10 mg - 2%, 20 mg - 2%), ortostatisk hypotension (20 mg - 5%) og hypotension (10 mg - 2%).

I kliniske præ-marketingforsøg med ziprasidon intramuskulær injektion i faste dosisregimer ses blodtryksstigning og hypertension hos 2,2 % af patienterne, som fik 10 mg og blodtryksstigning hos 2,8 % af patienterne som fik 20 mg.

I korttids- og langtidsforsøg med ziprasidon til patienter med skizofreni og med bipolar affektiv sindslidelse er forekomsten af tonisk-kloniske kramper og hypotension ikke almindelig, dvs. forekommer hos mindre end 1% af de ziprasidonbehandlede patienter.

Ziprasidon forårsager let til moderat dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 5.1). På EKG-optagelser i kliniske forsøg af patienter med skizofreni ses en forlængelse på 30-60 msek. hos 12,3% (976/7941) af patienterne behandlet med ziprasidon og hos 7,5% (73/975) af patienterne behandlet med placebo. En forlængelse på > 60 msek ses på 1,6% (128/7941) og 1,2% (12/975) af optagelserne fra henholdsvis ziprasidon- og placebo-behandlede patienter. Forekomsten af forlænget QTc-interval på mere end 500 msek er set hos 3 ud af totalt 3266 (0,1%) ziprasidonbehandlede patienter og hos 1 ud af totalt 538 (0,2%) placebobehandlede patienter. Sammenlignelige fund er set i kliniske forsøg af patienter med mani ved bipolar affektiv sindslidelse.

I kliniske forsøg af langtids-vedligeholdelsesbehandling af patienter med skizofreni er der af og til set forhøjede niveauer af prolaktin hos ziprasidonbehandlede patienter. Hos de fleste patienter er niveauerne dog vendt tilbage til normalområdet uden behandlingsophør. Ligeledes er potentielle kliniske manifestationer (f.eks. gynækomasti og brysthævelse) sjældne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Erfaring med ziprasidon ved overdosering er begrænset. Den højst kendte enkelt-indtagelse af ziprasidon er 12.800 mg. I dette tilfælde blev der set ekstrapyramidale symptomer og et QTc-interval på 446 msek (uden hjertesequelaer). Generelt er de mest almindeligt indberettede symptomer på overdosering: Ekstrapyramidale symptomer, døsighed, tremor og angst.

Mulighed for bevidsthedsforplumring, kramper eller dystonisk reaktion i hoved og hals efter overdosering kan give risiko for aspiration ved provokeret emesis. Kardiovaskulær monitorering, med løbende elektrokardiografisk monitorering til registrering af eventuelle arytmier, skal indledes omgående. Der findes ingen specifik antidot til ziprasidon.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Antipsykotika, indolderivater, ATC-kode: N05A E04

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Ziprasidon har en høj affinitet til dopamin type 2 (D₂)-receptorer og en væsentlig højere affinitet til serotonin type 2_A (5HT_{2A})-receptorer. Ved brug af positron emissionstomografi (PET) er receptorblokaden 12 timer efter en enkelt dosis på 40 mg mere end 80% for serotonin type 2_A-receptorerne og mere end 50% for D₂-receptorerne. Ziprasidon påvirker også serotonin 5HT_{2C}-, 5HT_{1D}- og 5HT_{1A}-receptorerne, hvor dets affinitet hertil er den samme som eller større end affiniteten for D₂ receptoren. Ziprasidon udviser moderat affinitet for neuronal serotonin- og noradrenalin-transportere. Ziprasidon udviser moderat affinitet for histamin H(1)- og alfa(1)-receptorer. Ziprasidon udviser ubetydelig affinitet til muskarinerge M(1)-receptorer.

Ziprasidon er både en serotonin type 2_A (5HT_{2A})- og dopamin type 2 (D₂)-receptor-antagonist. Det antages, at den terapeutiske virkning delvist medieres gennem denne kombination af antagonistaktiviteter. Ziprasidon er også en potent 5HT_{2C}- og 5HT_{1D}-receptor-antagonist, en potent 5HT_{1A} receptor-agonist, og hæmmer det neuronale genoptag af noradrenalin og serotonin.

Yderligere oplysninger fra kliniske forsøg

Sikkerheden og tolerabiliteten af intramuskulær injektion med efterfølgende fortsættelse med oral behandling er vist i kliniske forsøg.

Resultater af et stort sikkerhedsforsøg gennemført efter markedsføring

I et randomiseret forsøg, som blev gennemført efter markedsføring, blev 18.239 patienter med skizofreni fulgt i 1 år for at undersøge om ziprasidons påvirkning på QTc-intervallet var forbundet med en øget risiko for ikke-selvordsrelateret mortalitet. Forsøget, som blev gennemført under normale forhold i klinisk praksis, viste ikke nogen forskel i forekomst af ikke-selvordsrelateret mortalitet mellem ziprasidon- og olanzapinbehandlede patienter (primært endepunkt). Forsøget viste heller ikke nogen forskel på de sekundære endepunkter: total mortalitet, mortalitet på grund af selvmord og antal tilfælde af pludselig død. Derimod ses en ikke statistisk signifikant numerisk højere incidens af kardiovaskulær dødelighed hos ziprasidonbehandlede patienter. Der blev påvist en statistisk signifikant højere incidens af hospitalsindlæggelser hos ziprasidonbehandlede patienter. Dette skyldtes overvejende forskelle i antal af psykiatriske hospitalsindlæggelser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Biotilgængeligheden af ziprasidon intramuskulær injektion er 100%. Efter intramuskulær indgift af enkelt-doser af ziprasidon opnås C_{max} ca. 30-60 minutter efter injektionen. Eksponeringen stiger i forhold til doseringen. Der er kun observeret en lille dosisafhængig akkumulation efter 3 dages intramuskulær injektionsbehandling.

Distribution

Distributionsvolumen er ca. 1,1 l/kg. Ziprasidon er mere end 99% protein-bundet i serum.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid på tredjedagen af behandlingen er 8-10 timer. Den gennemsnitlige halveringstid af ziprasidon efter intravenøs administration er 6 timer. Ved intravenøs indgift er den gennemsnitlige clearance af ziprasidon 5 ml/min/kg. Ca. 20% af dosis udskilles i urinen og ca. 66% elimineres i fæces.

Efter oral indgift metaboliseres ziprasidon i vidt omfang og kun en lille mængde udskilles som uomdannet ziprasidon i urinen (<1%) eller i fæces (<4%). Ziprasidon udskilles hovedsagelig via 3 metaboliseringsveje, som fører til dannelsen af 4 større cirkulerende metabolitter: benzisothiazolpiperazin (BITP) sulfoxid, BITP-sulfon, ziprasidonsulfoxid og S-methyl-dihydroziprasidon. Uomdannet ziprasidon udgør ca. 44% af den samlede substansrelaterede koncentration i serum.

Ziprasidon metaboliseres primært via 2 veje: reduktion og methylering for at danne S-methyl-dihydroziprasidon, som står for ca. 2/3 af metaboliseringen, og oxidativ metabolisme, som står for 1/3. *In vitro* forsøg med humane leversubcellefraktioner tyder på, at S-methyl-dihydroziprasidon dannes i 2 trin. Disse forsøg tyder på, at det første trin primært medieres via kemisk reduktion via glutathion såvel som gennem enzymatisk reduktion via aldehydoxidase. Det andet trin er methylering medieret via thiolmethyltransferase. *In vitro* forsøg tyder på, at CYP3A4 er den primære cytokrom P450 i katalyseringen af den oxidative metabolisme af ziprasidon med et potentielt mindre bidrag fra CYP1A2.

Ziprasidon, S-methyl-dihydroziprasidon og ziprasidonsulfoxid viser i *in vitro* forsøg at have fælles egenskaber, som kan forudsige en QTc-forlængende virkning. S-methyl-dihydroziprasidon elimineres hovedsaglig i fæces via galden med en mindre grad af CYP3A4-katalyseret metabolisme. Ziprasidonsulfoxid udskilles gennem nyrerne, og ved sekundær metabolisme katalyseret af CYP3A4.

Særlige befolkningsgrupper:

Farmakokinetisk screening af oralt behandlede patienter har ikke vist nogen signifikant farmakokinetisk forskel mellem rygere og ikke-rygere.

Der er ingen klinisk signifikante forskelle i ziprasidons farmakokinetik hos unge og ældre, eller mænd og kvinder efter oral indgift.

I overensstemmelse med den kendsgerning, at den renale clearance i meget ringe grad bidrager til den samlede clearance, er der ikke set tiltagende stigning i ziprasidons eksponering, når ziprasidon blev givet til personer med forskellige grader af nyre-funktion. Efter oral indgift af 20 mg 2 gange dagligt i 7 dage var eksponeringen hos personer med let (kreatininclearance 30-60 ml/min), moderat (kreatininclearance 10-29 ml/min) og alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kræver dialyse) 146%, 87% og 75% sammenlignet med raske forsøgspersoner (kreatininclearance >70 ml/min). Det er uvist om serumkoncentrationen af metabolitterne er forhøjede hos disse patienter.

Ved let til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh A eller B), forårsaget af cirrose, er serumkoncentrationen efter oral indgift 30% højere og halveringstiden ca. 2 timer længere end hos normale patienter. Virkningen af nedsat leverfunktion på metabolitternes serumkoncentrationer er ikke kendt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske sikkerhedsdata efter oral administration af ziprasidon afslører ingen speciel risiko hos mennesker. Dette er baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksiske og karcinogenetiske egenskaber. I reproduktionsforsøg på rotter og kaniner udviser ziprasidon ingen tegn på teratogenicitet. Fertilitetsbivirkninger og reduceret fødselsvægt hos afkommet er set ved doser, der var forbundet med maternel toksicitet med f.eks. nedsat legemsvægt til følge. Øget perinatal mortalitet og forsinket funktionel udvikling hos afkommet ses ved maternelle plasmakoncentrationer, der ekstrapoleret svarede til maksimale koncentrationer hos mennesker ved terapeutiske doser.

Forsøg med parenteralt indgivet ziprasidon viser ikke nogen bivirkninger, som er relevante for produktets kliniske anvendelse.

Skeletvariationer, men ingen misdannelser, er set i et kanin-teratologiforsøg af hjælpestoffet SBECD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver: Sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium (SBECD).
Solvens: Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller opløsningsvæsker end vand til injektionsvæsker, der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Den kemiske og fysiske holdbarhed under brugen af den rekonstituerede injektionsvæske er dokumenteret ved stuetemperatur i 24 timer og ved 2-8°C i 7 dage. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal injektionsvæsken anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaring under andre betingelser på brugerens eget ansvar, og må ikke overstige 24 timer ved 2-8°C, medmindre rekonstitutionen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning.

Opbevares frostfrit.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hætteglas af type 1 flintglas, som indeholder pulver (ziprasidonmesilat). Hætteglassene er lukket med en butylgummilyofilprop og en flip-off aluminiumforsegling.
Ampul af type 1 flintglas indeholder solvens (vand til injektionsvæsker).

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas og 1 ampul i hver pakning.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Indholdet i hætteglasset (pulveret) rekonstitueres med det medfølgende 1,2 ml vand til injektionsvæsker, hvilket giver en koncentration på 20 mg ziprasidon per ml, og omrystes indtil pulveret er fuldstændig opløst. Kun klare opløsninger, som ikke indeholder synlige partikler, bør anvendes. Der bør kun udtages én dosis (0,5 ml svarer til 10 mg ziprasidon eller 1 ml svarer til 20 mg ziprasidon) fra hvert hætteglas, resten kasseres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

32958

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. februar 2002

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10. september 2019