LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

27. januar 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Ziprasidon "Pfizer", hårde kapsler

0. D.SP.NR.
27727

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Ziprasidon "Pfizer"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver kapsel indeholder ziprasidonhydrochloridmonohydrat svarende til 20 mg, 40 mg, 60 mg eller 80 mg ziprasidon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver 20 mg kapsel indeholder 66,1 mg lactosemonohydrat.
Hver 40 mg kapsel indeholder 87,83 mg lactosemonohydrat.
Hver 60 mg kapsel indeholder 131,74 mg lactosemonohydrat.
Hver 80 mg kapsel indeholder 175,65 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Kapsler, hårde.

20 mg - nr. 4, blå/hvide kapsler, mærket "Pfizer" og ZDX 20
40 mg - nr. 4, blå kapsler, mærket "Pfizer" og ZDX 40
60 mg - nr. 3, hvide kapsler, mærket "Pfizer" og ZDX 60
80 mg - nr. 2, blå/hvide kapsler, mærket "Pfizer" og ZDX 80

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Behandling af skizofreni hos voksne.

Behandling af mani eller blandingstilstande af moderat sværhedsgrad ved bipolar affektiv sindslidelse hos voksne og børn og unge i alderen 10-17 år (forebyggelse af de maniske eller depressive episoder ved bipolar affektiv sindslidelse er ikke tilstrækkeligt undersøgt – se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til akut behandling af skizofreni og bipolar affektiv sindslidelse er 40 mg 2 gange dagligt indtaget sammen med føde. Den daglige dosis justeres efterfølgende op til maksimalt 80 mg 2 gange dagligt på baggrund af individuelt klinisk respons. Den maksimalt anbefalede dosis på 80 mg 2 gange dagligt kan opnås allerede på behandlingens 3. dag.

Det er især vigtigt, at den maksimale dosis ikke overskrides, da sikkerhedsprofilen ved doser over 160 mg dagligt ikke er blevet bekræftet, og da ziprasidon er forbundet med dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter i vedligeholdelsesbehandling for skizofreni bør behandles med den laveste effektive dosis af ziprasidon; i mange tilfælde kan en dosis på 20 mg 2 gange dagligt være tilstrækkelig.

Ældre

Lavere initialdosis er ikke rutinemæssigt indiceret, men bør overvejes hos patienter på 65 år og derover, hvis kliniske faktorer taler herfor.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos 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).

Pædiatrisk population

Manisk bipolar affektiv sindslidelse

Ved akut behandling af pædiatriske patienter (10-17 år) med manisk bipolar affektiv sindslidelse anbefales en enkelt dosis på 20 mg sammen med føde på dag 1. Efterfølgende bør ziprasidon administreres sammen med føde som 2 daglige doser, og bør titreres over 1-2 uger til 120-160 mg dagligt til patienter, der vejer ≥45 kg, eller til 60-80 mg dagligt til patienter, der vejer <45 kg. Efterfølgende dosering bør justeres på baggrund af individuelt klinisk status indenfor doseringsintervallet 80-160 mg dagligt til patienter, der vejer ≥45 kg, eller 40-80 mg dagligt til patienter, der vejer <45 kg. Asymmetriske doser, hvor morgendoserne var 20 eller 40 mg lavere end aftendoserne, var tilladt i de kliniske forsøg (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Det er særlig vigtigt ikke at overskride den vægtbaserede maksimumsdosis, da sikkerhedsprofilen for doser over maksimum (160 mg dagligt til børn, der vejer ≥45 kg, og 80 mg dagligt til børn, der vejer <45 kg) ikke er blevet bekræftet, og da ziprasidon forårsager dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Skizofreni

Sikkerhed og effekt af ziprasidon er ikke påvist hos pædiatriske patienter med skizofreni (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administration
Oral anvendelse

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 antiartymika, arsentrioxid, 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

Anamneseoptagelsen bør omfatte vurdering af familiær baggrund og objektiv undersøgelse for at identificere patienter, hvor ziprasidon-behandling frarådes (se pkt. 4.3).

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 multiple forstyrrende risikofaktorer, som fik ziprasidon.

Pædiatrisk population
Sikkerhed og effekt af ziprasidon ved behandling af skizofreni hos børn og unge er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Malignt neuroleptika-syndrom (MNS)
MNS er et sjældent men potentielt fatalt syndrom, der er indberettet 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.

Tardiv dyskinesi
Ved langtidsbehandling er der risiko for, at ziprasidon forårsager tardiv dyskinesi og andre tardive ekstrapyramidale syndromer. Patienter med bipolar affektiv sindslidelse er kendt for at være særligt følsomme over for denne type symptomer. Forekomsten af disse symptomer øges med behandlingens varighed og med alderen. Ved tegn på tardiv dyskinesi bør dosisreduktion eller seponering af behandlingen overvejes.

Faldulykker
Ziprasidon kan forårsage døsighed, 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. Ziprasidon "Pfizer" 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 tilstrækkelige data til at give et bestemt estimat af den præcise størrelse af risikoen, og årsagen til den øgede risiko kendes ikke.

Ziprasidon "Pfizer" 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 korrelerer ikke med behandlingsvarigheden.

Hyperprolaktinæmi
Som ved andre lægemidler, der hæmmer dopamin-D2-receptorer, kan ziprasidon forårsage forhøjede niveauer af prolaktin. Forstyrrelser som f.eks. galaktorré, amenorré, gynækomasti og impotens er set med lægemidler, der øger prolaktin. Hvis længerevarende hyperprolaktinæmi er forbundet med hypogonadisme, kan dette føre til nedsat knogledensitet.

Lægemidler indeholdende lactose
Kapslerne indeholder hjælpestoffet lactose (se pkt. 6.1). Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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-antiartymika, arsentrioxid, halofantrin, levomethadylacetat, mesoridazin, thioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesilat, mefloquin, sertindol eller cisaprid (se pkt. 4.3).

Der er ikke gennemført interaktionsforsøg med ziprasidon og andre lægemidler hos børn.

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 ziprazidon på andre lægemidler
Et *in vivo* forsøg med dextromethorpan 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 (etinyløstradiol, et CYP3A4 substrat) eller progesteron.

Lithium*:* Samtidig indgift af ziprasidon påvirker ikke farmakokinetikken af lithium.

Da både ziprasidon og lithium er forbundet med hjerteledningsforandringer, kan kombinationen medføre en risiko for farmakodynamiske interaktioner omfattende arytmier. I kontrollerede kliniske forsøg har kombinationen af ziprasidon og lithium dog ikke ført til øget klinisk risiko sammenlignet med lithium alene.

Der er begrænsede data på samtidig administration af det stemningsstabiliserende middel carbamazepin.
Farmakokinetisk interaktion mellem ziprasidon og valproat er usandsynlig på grund af mangel på fælles metaboliske veje for de to lægemidler. Et klinisk forsøg har vist, at kombinationen af ziprasidon og valproat giver det samme gennemsnitlige terapeutiske valproatniveau som kombinationen af valproat og placebo.

Andre lægemidlers virkning på ziprasidon
CYP3A4-hæmmeren ketoconazol (400 mg dagligt), som også hæmmer p-gp, 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. *In vitro* data og data fra dyr tyder på, at ziprasidon kan være et P-glykoprotein (p-gp) substrat. Relevansen af dette *in vivo* for mennesker er fortsat ukendt. Da ziprasidon er et substrat af CYP3A4 og induktion af CYP3A4 og p-gp er relateret, kan samtidig administration med inducere af CYP3A4 og p-gp, som f.eks. carbamazepin, rifampicin og perikon, medføre nedsatte koncentrationer af ziprasidon.

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

Antacida: Flergangsdoser 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 kliniske forsøg hos 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 (inklusive ziprasidon) under tredje trimester af graviditeten, har risiko for at få bivirkninger, som omfatter ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer i varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der har været indberettet tilfælde af agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, respirationsforstyrrelser eller spiseforstyrrelser. Derfor skal nyfødte monitoreres omhyggeligt. Ziprasidon Pfizer bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet. Såfremt seponering under graviditet er nødvendig, bør ziprasidon ikke seponeres brat.

Amning
Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser på ammende kvinder. Der findes en enkelt publiceret 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 døsighed 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 er blevet givet oralt til ca. 6500 voksne personer i kliniske forsøg (se pkt. 5.1). De mest almindelige bivirkninger i de kliniske forsøg på patienter med skizofreni er søvnløshed, døsighed, hovedpine og agitation. I kliniske forsøg på patienter med bipolar affektiv sindslidelse er de mest almindelige bivirkninger sedation, hovedpine og døsighed.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger baseret på kontrollerede skizofreni- og bipolar affektiv sindslidelsestudier.

Alle bivirkninger er anført efter organklasse og frekvens: *meget almindelig* (≥1/10), *almindelig* (≥1/100 til <1/10), *ikke almindelig* (≥1/1.000 til <1/100), *sjælden* (≥1/10.000 til <1/1.000), *meget sjælden* (<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 ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Immunsystemet			Overfølsomhed	Anafylaktisk reaktion	
Infektioner og parasitære sygdomme		Rhinitis			
Blod og lymfesystem				Lymfopeni, forhøjet eosinofilital	
Det endokrine system			Hyperprolaktinæmi		
Metabolisme og ernæring			Øget appetit	Hypokalcæmi	
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Mani, agitation, angst, rastløshed	Panikanfald, mareridt, nervøsitet, depressive symptomer, nedsat libido	Hypomani, bradyfreni, anorgasme, affektfladhed	
Nervesystemet	Døsighed, hovedpine	Dystoni, ekstrapyramidale symptomer, parkinsonisme, tardiv dyskinesi, dyskinesi, hypertoni, akatisi, tremor, svimmelhed, sedation	Synkope, generaliserede tonisk-kloniske krampeanfald, ataksi, akinesi, uro i benene, gangforstyrrelser, savlen, paræstesi, hypæstesi, dysartri, opmærksomhedsforstyrrelser, hypersomni, lethargi	Malignt neuroleptikasyndrom, serotoninsyndrom, hængende ansigt, parese	
Øjne		Sløret syn, nedsat syn	Okulogyrisk krise, fotofobi, tørre øjne	Amblyopi, øjenkløe,	
Øre og labyrint			Vertigo, tinnitus, øresmerter		
Hjerte		Takykardi	Palpitationer	Torsade de pointes	
Vaskulære sygdomme		Hypertension	Hypertensiv krise, ortostatisk hypotension, hypotension	Systolisk hypertension, diastolisk hypertension, labilt blodtryk	Venøs embolisme
Luftveje, thorax og mediastinum			Kvælningsfornemmelse, dyspnø, ondt i halsen	Laryngospasme, hikke	
Mave-tarm-kanalen		Opkastning, diarré, kvalme, obstipation,	Dysfagi, gastritis, gastroesofageal refluks sygdom, abdominalt ubehag,	Løs afføring	

Organklasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
		hypersaliva-tion, mundtørhed, dyspepsi	tunge lidelser, flatulens		
Hud og subkutane væv		Udslæt	Urticaria, makulopapuløst udslæt, akne, alopeci,	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), psoriasis, angioødem, allergisk dermatitis, ansigtsødem, erythem, papuløst udslæt, hudirritation	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelstiv-hed	Torticollis, muskelspasmer, ekstremitetssmerter, muskuloskeletalt ubehag, ledstivhed	Trismus	
Nyrer og urinveje			Urininkontinens, dysuri	Urinretention, enuresis	
Graviditet, puerperium og den perinatale periode				Neonatalt abstinenssyndrom	
Det reproduktive system og mammae		Seksuelle forstyrrelser hos mænd	Galaktorrhoea, gynækomasti, amenorré	Priapisme, øget erektion, erektil dysfunktion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi, smerte, asteni, træthed	Ubehag i brystet, tørst	Varmefølelse	
Undersøgelser		Vægtøgning, vægttab	Forlænget QTc-interval på elektrokardiogram, Unormal leverfunktionstest	Øget laktat-dehydrogenase (LDH)	

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 placebobehandlede 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 normalområderne uden behandlingsophør. Ligeledes er potentielle kliniske manifestationer (f.eks. gynækomasti og brysthævelse) sjældne.

Børn og unge med mani ved bipolar affektiv sindslidelse og unge med skizofreni
I et placebokontrolleret forsøg med patienter (10-17 år) med bipolar affektiv sindslidelse var de mest almindelige bivirkninger (set hos >10%) sedation, døsighed, hovedpine, træthed, kvalme og svimmelhed. I et placebokontrolleret forsøg med patienter (13-17 år) med skizofreni var de mest almindelige bivirkninger (set hos >10%) døsighed og ekstrapyramidale lidelser. Frekvensen, typen og sværhedsgraden af bivirkningerne hos disse patienter svarede generelt til bivirkningerne hos voksne med bipolar affektiv sindslidelse eller skizofreni i behandling med ziprasidon.

I kliniske forsøg på pædiatriske patienter med bipolar affektiv sindslidelse og skizofreni er ziprasidon forbundet med en mild til moderat dosisrelateret forlængelse af QT-intervallet svarende til den, der er set hos voksne. Tonisk-kloniske anfald og hypotension blev ikke indberettet i de placebo-kontrollerede kliniske forsøg hos pædiatriske patienter med bipolar affektiv sindslidelse.

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 hjertesequelae). 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: N 05 AE 04

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Ziprasidon har en høj affinitet til dopamin type 2 (D_2)-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 D_2-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 D_2 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 (D_2)-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

Skizofreni
Et 52 ugers forsøg viser, at ziprasidon er effektiv til vedligeholdelsesbehandling af patienter med initialt behandlingsrespons. Der er ikke tegn på en klar sammenhæng mellem dosis og respons mellem ziprasidongrupperne. I dette forsøg, som omfatter patienter med både positive og negative symptomer, ses behandlingseffekt på såvel positive som negative symptomer.

Forekomsten af vægtøgning, der er indberettet som en bivirkning i korttidsforsøg (4-6 uger) af patienter med skizofreni, er lav og ens for både ziprasidonbehandlede patienter og placebobehandlede patienter (begge 0,4%). I et forsøg af 1 års varighed er et gennemsnitligt vægttab på 1-3 kg set i gruppen behandlet med ziprasidon sammenlignet med et gennemsnitligt vægttab på 3 kg i gruppen behandlet med placebo.

I et dobbelt-blindt sammenlignende forsøg af patienter med skizofreni blev metaboliske parametre, herunder vægt og fastende insulinniveau, total kolesterol og triglycerider, målt, og et insulinresistensindeks blev beregnet. Hos patienter, som fik ziprasidon, ses ingen signifikante ændringer i nogen af disse metaboliske parametre i forhold til udgangsværdierne.

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-selvmordsrelateret mortalitet. Forsøget, som blev gennemført under normale forhold i klinisk praksis, viste ikke nogen forskel i forekomst af ikke-selvmordsrelateret 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 sygehusindlæggelser hos ziprasidonbehandlede patienter. Dette skyldtes overvejende forskelle i antal af psykiatriske sygehusindlæggelser.

Bipolar affektiv sindslidelse
Effekten af ziprasidon hos voksne med manisk bipolar affektiv sindslidelse er fastslået i 2 placebokontrollerede, dobbeltblinde, 3 ugers kliniske forsøg, som sammenligner ziprasidon med placebo, og 1 dobbeltblindt, 12 ugers forsøg, som sammenligner ziprasidon med haloperidol og placebo. Disse kliniske forsøg omfatter ca. 850 patienter, som opfylder DSM-IV kriterierne for bipolar affektiv sindslidelse (bipolar I) med en akut manisk episode eller blandingstilstand, med eller uden psykotiske symptomer. Baseline-tilstedeværelsen af psykotiske symptomer i de 3 kliniske forsøg er 49,7%, 34,7% eller 34,9%. Effekten blev vurderet ved hjælp af Mania Rating Scale (MRS). Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S) var enten en co-primær eller en sekundær nøgleeffektvariabel i disse kliniske forsøg. Ziprasidonbehandling (40-80 mg 2 gange dagligt, gennemsnitlig daglig dosis 120 mg) førte til statistisk signifikant større forbedring af såvel MRS som CGI-S score ved sidste besøg (3 uger) end med placebo. I 12 ugers forsøget førte haloperidolbehandling (gennemsnitlig daglig dosis 16 mg) til signifikant større reduktion af MRS score end med ziprasidon (gennemsnitlig daglig dosis 121 mg). Ziprasidon havde effekt, der var sammenlignelig med effekten af haloperidol udtrykt som antal patienter, der opretholdt behandlingsrespons på behandlingen fra uge 3 til uge 12.

Effekten af ziprasidon i behandlingen af bipolar affektiv sindslidelse type I hos pædiatriske patienter (10-17 år) blev vurderet i et 4-ugers placebokontrolleret forsøg (n=237). I forsøget deltog indlagte eller ambulant behandlede patienter, der opfyldte DSM-IV-kriterierne for bipolar affektiv sindslidelse type I, maniske eller blandede episoder med eller uden psykotiske symptomer, og som havde en score på Young Mania Rating Scale (YMRS) ≥17 ved baseline. Dette dobbeltblinde placebokontrollerede forsøg sammenlignede fleksibelt doseret ziprasidon (80-160 mg dagligt (40-80 mg 2 gange dagligt)) fordelt på 2 doser til patienter, der vejede ≥45 kg; 40-80 mg (20-40 mg 2 gange dagligt) til patienter, der vejede <45 kg) med placebo. Ziprasidon blev administreret som en enkelt dosis på 20 mg den første dag, og derefter titreret over 1-2 uger med 2 daglige doser op til 120-160 mg dagligt til patienter, der vejede ≥45 kg eller 60-80 mg dagligt til patienter, der vejede <45 kg. Asymmetriske doser, hvor morgendoserne var 20 eller 40 mg lavere end aftendoserne, var tilladt. Ziprasidon var overlegen i forhold til placebo på ændringer fra baseline til uge 4 på YMRS total-score. I dette kliniske forsøg var de gennemsnitlige daglige doser 119 mg hos patienter, der vejede ≥45 kg og 69 mg hos patienter, der vejede <45 kg.

Pædiatriske forsøg

Manisk bipolar affektiv sindslidelse
Sikkerheden af ziprasidon er blevet vurderet hos 237 pædiatriske patienter (10-17 år), der deltog i et klinisk flerdosis-forsøg af manisk bipolar affektiv sindslidelse; i alt blev 31 pædiatriske patienter med bipolar affektiv sindslidelse type I doseret med oral ziprasidon i mindst 180 dage.

I et 4-ugers klinisk forsøg af pædiatriske patienter (10-17 år) med manisk bipolar affektiv sindslidelse ses ingen forskel mellem ziprasidon- og placebobehandlede patienter med hensyn til den gennemsnitlige ændring fra baseline i vægt, fastende glucose, total-kolesterol, LDL-kolesterol eller triglycerider.

Der findes ingen dobbeltblindede langtidsforsøg af virkning og tolerans af ziprasidon hos børn og unge.

Der findes ingen langtidsforsøg af hvorvidt ziprasidon kan forebygge tilbagefald af manisk/depressive symptomer.

Skizofreni
Det pædiatriske skizofreni-program var et korttids-, 6-uger, placebokontrolleret forsøg (A1281134), efterfulgt af et 26 ugers åbent forlængelsesforsøg (A1281135), som var designet til at give information om virkning, sikkerhed og tolerabilitet af oral ziprasidon (40-80 mg 2 gange dagligt med måltider) under langtidsbehandling af unge patienter i alderen 13-17 år (inklusive) med skizofreni. Det pædiatriske Ziprasidon Pfizer-forsøg ved skizofreni blev stoppet af Pfizer på grund af manglende virkning (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
Efter oral indgift af flere doser ziprasidon sammen med føde opnås C_{max} typisk efter 6-8 timer. I ikke fastende tilstand er den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 20 mg 60%. Farmakokinetiske forsøg har vist, at biotilgængeligheden af ziprasidon øges med op til 100% ved samtidig indtagelse af føde. Derfor anbefales det, at ziprasidon indtages sammen med føde.

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

Biotransformation og elimination
Den gennemsnitlige halveringstid efter oral indgift af ziprasidon er 6,6 timer. Steady state nås efter 1-3 dage. 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.

Ziprasidon har lineær kinetik i det terapeutiske dosisinterval på 40-80 mg 2 gange dagligt hos ikke-fastende personer.

Efter oral indgift metaboliseres ziprasidon i vidt omfang, og kun en lille mængde udskilles som uomdannet ziprasidon i urin (<1%) eller i fæces (<4%). Ziprasidon udskilles hoved-sagelig 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 metabolisering, 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 metabolisering 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 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. Ziprasidons farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen 10-17 år er den samme som hos voksne efter korrektion for forskelle i legemsvægt.

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 nyrefunktion. 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 afslører ingen speciel risiko hos mennesker. Dette er baseret på konventionelle forsøg 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold:
Lactosemonohydrat
Pregelatineret majsstivelse
Magnesiumstearat.

Kapselskal:
Gelatine
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat (natriumdodecylsulfat)
Indigotin (E132, kun i 20 mg, 40 mg og 80 mg kapsler).

Trykkeblæk:
Shellac
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blister
Ziprasidon Pfizer kapsler leveres i kartoner med aluminium PVC/PVA blister med forsegling af aluminiumsfolie og indeholder 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 eller 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke relevant.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg: 48451
40 mg: 48452
60 mg: 48453
80 mg: 48454

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

26. januar 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

27. januar 2020