 21. december 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ziprasidon ”Stada”, hårde kapsler**

1. **D.SP.NR.**

27758

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Ziprasidon ”Stada”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver kapsel indeholder ziprasidon­hydrochloridmonohydrat svarende til 20 mg.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:
Hver kapsel indeholder 42,022 mg lactose.

 Hver kapsel indeholder ziprasidonhydrochloridmonohydrat svarende til 40 mg.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:
Hver kapsel indeholder 84,04 mg lactose.

 Hver kapsel indeholder ziprasidonhydrochloridmonohydrat svarende til 60 mg.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:
Hver kapsel indeholder 126,065 mg lactose.

 Hver kapsel indeholder ziprasidonhydrochloridmonohydrat svarende til 80 mg.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:
Hver kapsel indeholder 168,086 mg lactose.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Kapsler, hårde.

 Ziprasidon ”Stada” 20 mg - nr. 4, blå/hvide hårde kapsler, længde ca. 14,3 mm.

 Ziprasidon ”Stada” 40 mg - nr. 3, blå hårde kapsler, længde ca. 15,9 mm.

 Ziprasidon ”Stada” 60 mg - nr. 1, hvide hårde kapsler, længde ca.19,4 mm.

 Ziprasidon ”Stada” 80 mg - nr. 0, blå/hvide hårde kapsler, længde ca. 21,7 mm.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Ziprasidon er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne.

 Ziprasidon er indiceret til 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 sindslidelse er ikke tilstrækkeligt undersøgt – se pkt. 5.1).

* 1. **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.

*Anvendelse ved nedsat nyrefunktion*

 Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

 *Anvendelse ved 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 for patienter, der vejer ≥45 kg, eller til 60-80 mg dagligt for patienter, der vejer <45 kg. Efterfølgende dosering bør justeres på baggrund af individuel klinisk status indenfor doseringsintervallet 80-160 mg dagligt for patienter, der vejer ≥45 kg, eller 40-80 mg dagligt for 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 for børn, der vejer ≥45 kg, eller 80 mg dagligt for patienter, 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).

 *Administration*

 Til oral anvendelse.

Den hårde kapsel skal sluges hel, må ikke tygges og skal tages sammen med et måltid. Det er vigtigt ikke at tygge den hårde kapsel, da det kan påvirke omfanget af absorptionen i tarmen.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for det aktive lægemiddelstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
* 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).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

*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.

*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 hypomagnesiæmi 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 rapporteret om sjældne tilfælde af torsade de pointes hos patienter med multiple forstyrrende risikofaktorer, som fik ziprasidon.

 *Malignt neuroleptika syndrom (MNS)*

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

 *Tardive dyskinesier*

 Ved langtidsbehandling er der risiko for, at ziprasidon forårsager tardive dyskinesier og andre tardive extrapyramidale symptomer. 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 tardive dyskinesier bør dosisreduktion eller seponering af behandlingen overvejes.

*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 ”Stada” bør anvendes med forsigtighed til patienter med risikofaktorer for slagtilfælde.

*Øget mortalitet hos ældre personer med demens*

Data fra to store observationsstudier viser, at ældre personer med demens, som bliver behandlet med antipsykotika, har en let øget risiko for dødsfald 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.

Ziprasidon ”Stada” er ikke godkendt til behandling af demensrelateret adfærdsforstyrrelser.

*Venøs tromboembolisme*

Der er blevet rapporteret tilfælde af venøs tromboembolisme (VTE) i forbindelse med antipsykotika. Da patienter som bliver behandlet med antipsykotika, ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med ziprasidon, og forebyggende foranstaltninger bør foretages.

*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.

Pædiatrisk population

 Sikkerhed og effekt af ziprasidon ved behandling af skizofreni hos børn og unge er ikke undersøgt.

 Hjælpestoffer

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

 Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

* 1. **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 ziprasidon og lithium begge 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) øger serumkoncentrationen af ziprasidon med <40%. Serumkoncentrationen af S-methyl-dihydroziprasidon og ziprasidonsulfoxid ved forventet Tmax 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 tyder på, at ziprasidon er et P-glykoprotein (p-gp) substrat. Relevansen af dette *in vivo* kendes ikke. Samtidig administration med kendte p-gp-hæmmere som f.eks. verapamil, makrolidantibiotika, quinidin, itraconazol og ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af ziprasidon. Samtidig administration med p-gp-induktorer som f.eks. rifampicin og perikon kan nedsætte koncentrationen af ziprasidon. Der skal tages højde for dette, når samtidig administration med andre lægemidler overvejes.

 Carbamazepinbehandling, 200 mg 2 gange dagligt i 21 dage, fører til et fald på ca. 35% i serumkoncentrationen af 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, hyperrefleksia, 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 human plasma. Derfor er potentialet for lægemiddel-interaktion med ziprasidon på grund af displacering usandsynlig.

* 1. **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. Kvinder i den fødedygtige alder, som behandles med ziprasidon, bør derfor rådes til at anvende en passende form for antikonception. Da erfaringen hos mennesker er begrænset, anbefales behandling med ziprasidon ikke under graviditet, medmindre den forventede fordel for moderen opvejer den mulige risiko for fosteret.

 *Antipsykotisk klasseeffekt*

Nyfødte som i 3. semester af graviditeten har været udsat for antipsykotika (inklusive ziprasidone) har risiko for bivirkninger inklusive ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighed og varighed efter fødslen. Der har været rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndedrætsbesvær, eller problemer med fødeindtagelse. Derfor skal nyfødte overvåges nøje. Ziprasidon ”Stada” bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet. Såfremt seponering under graviditet er nødvendig, bør Ziprasidon ”Stada” ikke seponeres brat.

Amning

 Det vides ikke, om ziprasidon udskilles i modermælk. Patienter bør ikke amme, hvis de er i behandling med ziprasidon. Hvis behandling er nødvendig, bør amningen ophøre.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ingen mærkning.

 Ziprasidon ”Stada” 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

* 1. **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 sedation og akatisi. I kliniske forsøg på patienter med bipolar affektiv sindslidelse er de mest almindelige bivirkninger sedation, akatisi, ekstrapyramidale symptomer og svimmelhed.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger fra kombinerede korttidsforsøg (4-6 uger) med fast dosis til patienter med skizofreni og fra korttidsforsøg (3 uger) med fleksibel dosis til patienter med bipolar affektiv sindslidelse, hvor der er mulig eller sandsynlig sammenhæng mellem behandling med ziprasidon, og hvor hyppigheden er større end det er tilfældet for placebo. Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv som ”hyppighed ikke kendt” i tabellen nedenfor.

Alle bivirkninger er anført efter organklasse og frekvens: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 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****Frekvens** | **Bivirkning** |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Sjælden | rhinitis |
| **Blod og lymfesystem** |  |
| Sjælden | lymfopeni, forhøjet eosinofilital |
| **Immunsystemet** |  |
| Ikke kendt | anafylaktisk reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Ikke almindelig | øget appetit |
| Sjælden | hypokalciæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Almindelig | rastløshed |
| Ikke almindelig | agitation, angst, kvælningsfornemmelse, mareridt |
| Sjælden | panikanfald, depressive symptomer, bradyfreni, affektfladhed, anorgasme |
| Ikke kendt | søvnløshed, mani/hypomani |
| **Nervesystemet** |
| Almindelig | dystoni, akatisi, ekstrapyramidale symptomer, parkinsonisme (inkl. tandhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi), tremor, svimmelhed, sedation, døsighed, hovedpine |
| Ikke almindelig | generaliseret tonisk-klonisk krampeanfald, tardive dyskinesier, dyskinesi, savlen, ataksi, dysartri, okulogyrisk krise, opmærksomhedsforstyrrelser, hypersomnia, hypæstesi, paræstesier, lethargi |
| Sjælden | torticollis, parese, akinesi, hypertoni, uro i benene |
| Ikke kendt | malignt neuroleptika-syndrom, serotonin-syndrom (se pkt. 4.5), hængende ansigt |
| **Øjne** |
| Almindelig | sløret syn |
| Ikke almindelig | fotofobi |
| Sjælden | amblyopi, synsforstyrrelse, øjenkløe, tørre øjne |
| **Øre og labyrint** |
| Ikke almindelig | vertigo, tinnitus |
| Sjælden | øresmerter |
| **Hjerte** |  |
| Ikke almindelig | palpitationer, takykardi |
| Sjælden | forlænget QTc-interval på elektrokardiogram |
| Ikke kendt | Torsade de pointes (se pkt. 4.4) |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Ikke almindelig | hypertensiv krise, hypertension, ortostatisk hypotension, hypotension |
| Sjælden | systolisk hypertension, diastolisk hypertension, labilt blodtryk |
| Ikke kendt | synkope, venøs tromboembolisme |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Ikke almindelig | dyspnø, ondt i halsen |
| Sjælden | hikke |
| **Mave-tarmkanalen** |
| Almindelig | kvalme, opkastning, obstipation, dyspepsi, mundtørhed, hypersalivation |
| Ikke almindelig | diarré, dysfagi, gastritis, mave-tarmbesvær, hævet tunge, tyk tunge, flatulens |
| Sjælden | gastroesofageal refluks, løs afføring |
| **Lever og galdeveje** |  |
| Ikke almindelig | forhøjede leverenzymer |
| Sjælden | unormal leverfunktionstest |
| **Hud og subkutane væv** |
| Ikke almindelig | urticaria, udslæt, makulopapuløst udslæt, akne |
| Sjælden | psoriasis, allergisk dermatitis, alopeci, ansigtsødem, erythem, papuløst udslæt, hudirritation |
| Ikke kendt | *overfølsomhed, angioødem, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig | muskuloskeletal rigiditet |
| Ikke almindelig | muskuloskeletalt ubehag, muskelkrampe, ekstremitetssmerter, ledstivhed |
| Sjælden | trismus |
| **Nyrer og urinveje** |
| Sjælden | urininkontinens, dysuri, urinretention |
| Ikke kendt | enuresis |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Sjælden | erektil dysfunktion, øget erektion, galaktorrhoea, gynækomasti, |
| Ikke kendt | priapisme |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** |
| Ikke kendt | abstinenssymptomer hos den nyfødte |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig | asteni, træthed |
| Ikke almindelig | ubehag i brystet, unormal gang, smerte, tørst |
| Sjælden | pyreksi, varmefølelse |
| **Undersøgelser** |
| Sjælden | øget laktatdehydrogenase (LDH) |

I korttids- og langtidsforsøg med ziprasidon til patienter med skizofreni og ved 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*

I kliniske forsøg (se pkt. 5.1) er oral ziprasidon blevet administreret til 267 pædiatriske patienter med bipolar affektiv sindslidelse. I et placebokontrolleret studie var de mest almindelige bivirkninger (set hos >10%) sedation, døsighed, hovedpine, træthed og kvalme. Frekvensen, typen og sværhedsgraden af bivirkningerne hos disse patienter svarede generelt til bivirkningerne hos voksne med bipolar affektiv sindslidelse i behandling med ziprasidon.

*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 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 rapporteret 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

* 1. **Overdosering**

 Erfaring med ziprasidon ved overdosering er begrænset. Den højst kendte enkelt-indtagelse af ziprasidon er 12,8 g. I dette tilfælde blev der set ekstrapyramidale symptomer og en QT/QTc-forlængelse på 446 msek (uden hjerte sequelae). Generelt er de mest almindeligt rapporterede symptomer på overdosis: 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.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: N05A E04. Antipsykotika, indolderivater.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

 Ziprasidon har en høj affinitet til dopamin type 2 (D2)-receptorer og en væsentlig højere affinitet til serotonin type 2A (5HT2A)-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 5HT2C-, 5HT1D-og 5HT1A-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 2A (5HT2A)- 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 5HT2C- og 5HT1D-receptor-antagonist, en potent 5HT1A receptor-agonist, og hæmmer det neuronale genoptag af noradrenalin og serotonin.

 ***Yderligere oplysninger fra kliniske forsøg***

 *Skizofreni*

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

 Forekomsten af vægtøgning, der er rapporteret 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 studie 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 studie 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 sikkerhedsstudie gennemført efter markedsføring*

I et randomiseret studie som blev gennemført efter markedsføring blev 18.239 patienter med skizofreni fulgt 1 år for at undersøge om ziprasidons påvirkning på QTc-intervallet var forbundet med en øget risiko for ikke-selvmordsrelateret mortalitet. Studiet, 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). Studiet viste heller ikke nogen forskel på de sekundære endepunkter: total mortalitet, selvmord og antal tilfælde af pludselig død. Derimod sås en ikke statistisk signifikant numerisk højere incidens af kardiovaskulær dødelighed hos ziprasidonbehandlede patienter. Der påvistes 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 studie, 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) sammenlignet med placebo. I 12 ugers studiet førte haloperidol­behandling (gennemsnitlig daglig dosis 16 mg) til signifikant større reduktion af MRS score sammenlignet 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 studie (n=237). I studiet 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 studie 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 studie var de gennemsnitlige daglige doser 119 mg og 69 mg hos patienter, der vejede henholdsvis ≥45 kg og <45 kg.

Sikkerheden af ziprasidon er blevet vurderet hos 267 pædiatriske patienter (10-17 år), der deltog i et klinisk flerdosis-forsøg af manisk bipolar affektiv sindslidelse; i alt blev 82 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 sås 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 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.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Efter oral indgift af flere doser ziprasidon sammen med føde opnås Cmax 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 er øget 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 daglig 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 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 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 populationer

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 ziprasidonserumkoncentrationen, når ziprasidon blev givet til personer med forskellige grader af nyrefunktion. Efter oral indgift af 20 mg 2 gange daglig 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.

* 1. **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.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 *Ziprasidon ”Stada” 20 mg hårde kapsler*

 *Kapsel indhold:*

Lactosemonohydrat

 Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatineret majsstivelse

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearat.

*Kapselskal:*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigotin (E132)

Erythrosin (E127)

Jernoxid, sort (E172)

*Ziprasidon ”Stada” 40 mg hårde kapsler*

*Kapsel indhold:*

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatineret majsstivelse

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearat.

*Kapselskal:*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigotin (E132)

Erythrosin (E127)

Jernoxid, sort (E172)

*Ziprasidon ”Stada” 60 mg hårde kapsler*

*Kapsel indhold:*

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatineret majsstivelse

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearat.

*Kapselskal:*

Gelatine

Titandioxid (E171)

*Ziprasidon ”Stada” 80 mg hårde kapsler*

*Kapsel indhold:*

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatineret majsstivelse

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearat.

*Kapselskal:*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigotin (E132)

Erythrosin (E127)

Jernoxid, sort (E172)

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**Ziprasidon ”Stada” 20 mg hårde kapsler: 5 år.

Ziprasidon ”Stada” 40/60/80 mg hårde kapsler: 5 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Ingen.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 *Ziprasidon ”Stada” 20 mg hårde kapsler*

 Kartoner med aluminium/aluminiumblister med 10, 14, 30, 56, eller 100 hårde kapsler.

*Ziprasidon ”Stada” 40 mg hårde kapsler*

 Kartoner med aluminium/aluminiumblister med 10, 14, 30, 56, eller 100 hårde kapsler.

*Ziprasidon ”Stada” 60 mg hårde kapsler*

Kartoner med aluminium/aluminiumblister med 30, 56, eller 100 hårde kapsler.

*Ziprasidon ”Stada” 80 mg hårde kapsler*

 Kartoner med aluminium/aluminiumblister med 30, 56, eller 100 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke relevant.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Stada Arzneimittel AG

 Stadastrasse 2-18

 61118 Bad Vilbel

 Tyskland

 **Repræsentant**

PharmaCoDane Aps

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 20 mg: 48618

40 mg: 48619

60 mg: 48620

80 mg: 48621

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. februar 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 21. december 2020