

 23. december 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Ziprasidone ”Sandoz”, hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

 27920

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ziprasidone ”Sandoz”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver kapsel, hård indeholder 20 mg ziprasidon (som ziprasidonhydrochloridmonohydrat).

Hver kapsel, hård indeholder 40 mg ziprasidon (som ziprasidonhydrochloridmonohydrat).

Hver kapsel, hård indeholder 60 mg ziprasidon (som ziprasidonhydrochloridmonohydrat).

Hver kapsel, hård indeholder 80 mg ziprasidon (som ziprasidonhydrochloridmonohydrat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 20 mg kapsel, hård indeholder 50,81 mg lactose (som monohydrat).

Hver 40 mg kapsel, hård indeholder 101,61 mg lactose (som monohydrat).

Hver 60 mg kapsel, hård indeholder 152,42 mg lactose (som monohydrat).

Hver 80 mg kapsel, hård indeholder 203,22 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Kapsel, hård

20 mg kapsler, hårde størrelse 4 (længde: ca. 14,3 mm): uigennemsigtig blå overdel/uigennemsigtig lyseblå underdel

40 mg kapsler, hårde størrelse 3 (længde: ca. 15,7 mm): uigennemsigtig blå overdel/uigennemsigtig blå underdel

60 mg kapsler, hårde størrelse 2 (længde: ca. 17,6 mm): uigennemsigtig hvid overdel/uigennemsigtig hvid underdel

80 mg kapsler, hårde størrelse 1 (længde: ca. 19,4 mm): uigennemsigtig blå overdel/uigennemsigtig lyseblå underdel

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Ziprasidon er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne.

Ziprasidon er indiceret til behandling af maniske eller blandede episoder af moderat sværhedsgrad i forbindelse med bipolar affektiv sindslidelse hos børn og unge i alderen 10-17 år (forebyggelse af episoder med bipolar affektiv sindslidelse er ikke fastlagt – se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til akut behandling af skizofreni og bipolar mani er 40 mg to gange dagligt i forbindelse med et måltid. Den daglige dosering kan efterfølgende justeres til højst 80 mg to gange dagligt på baggrund af den enkelte patients kliniske status. Om nødvendigt kan den anbefalede maksimumdosis opnås allerede på behandlingens dag 3.

Det er meget vigtigt, at den maksimale dosis ikke overskrides, da sikkerhedsprofilen over 160 mg/dag ikke er bekræftet, og da ziprasidon er forbundet med dosisrelateret forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ved vedligeholdelsesbehandling af skizofrene patienter skal ziprasidon administreres i den laveste effektive dosis. I mange tilfælde er det tilstrækkeligt med en dosis på 20 mg to gange dagligt.

Ældre

Det er ikke rutinemæssigt indiceret at anvende en lavere startdosis, men det bør overvejes hos patienter over 65 år, hvis der er kliniske faktorer, der indicerer dette.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det bør overvejes at anvende lavere doser hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

*Bipolar mani:*

Den anbefalede dosis til akut behandling af bipolar mani hos pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år) er en enkelt dosis på 20 mg på dag 1 sammen med føde. Derefter skal ziprasidon administreres sammen med føde i to daglige doser og skal titreres over 1-2 uger til et målområde på 120-160 mg/dag hos patienter, der vejer ≥ 45 kg, eller til et målområde på 60-80 mg/dag hos patienter, der vejer < 45 kg. Derefter tilpasses doseringen på baggrund af den enkelte patients kliniske status inden for et område på 80-160 mg/dag hos patienter, der vejer ≥ 45 kg, eller 40-80 mg/dag hos patienter, der vejer < 45 kg. Ujævn administration med morgendoser, der var 20 mg eller 40 mg lavere end aftendoserne, var tilladt i det kliniske forsøg (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Det er meget vigtigt, at den maksimale vægtbaserede dosis ikke overskrides, da sikkerhedsprofilen over den maksimale dosis (160 mg/dag hos børn ≥ 45 kg og 80 mg/dag hos børn < 45 kg) ikke er bekræftet, og da ziprasidon er forbundet med dosisrelateret forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Skizofreni:*

Sikkerhed og virkning hos børn med skizofreni er endnu ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

Administration

Ved behandling af akut bipolar mani hos pædiatriske patienter skal kapslerne kun tages én gang dagligt på behandlingens første dag. I alle andre tilfælde er det to gange dagligt. Kapslerne skal synkes hele i forbindelse med et måltid eller umiddelbart herefter. Kapslerne må ikke tygges, da det kan påvirke absorptionsgraden af ziprasidon i tarmen

**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
* Nyligt akut myokardieinfarkt
* Ukompenseret hjertesvigt
* Arytmier, der behandles med klasse IA- og III-antiarytmika
* Samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, såsom klasse IA- og III-antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levacetylmethadol, mesoridazin, thioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesilat, mefloquin, sertindol eller cisaprid.

(Se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Der skal optages anamnese, inklusive vurdering af familieanamnesen, og udføres en objektiv undersøgelse for at identificere patienter, hos hvem der ikke bør anvendes ziprasidon (se pkt. 4.3).

QT-interval

Ziprasidon forårsager mild til moderat, dosisrelateret forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.8 og 5.1).

Ziprasidon bør ikke gives sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.5). Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter med signifikant bradykardi.Elektrolytforstyrrelser, såsom hypokaliæmi og hypomagnesiæmi, øger risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres, inden behandling med ziprasidon startes. Hvis patienter med stabil hjertesygdom behandles, bør det overvejes at foretage en EKG-vurdering, inden behandlingen startes.

Hvis der opstår hjertesymptomer, såsom palpitationer, vertigo, synkope eller krampeanfald, skal muligheden for maligne hjertearytmier overvejes, og der bør udføres en hjerteundersøgelse inklusive EKG. Hvis QTc-intervallet er > 500 msek., anbefales det at stoppe behandlingen (se pkt. 4.3).

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde rapporteret om torsades de pointes hos patienter med flere forstyrrende risikofaktorer, som tog ziprasidon.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

MNS er et sjældent men potentielt fatalt kompleks, som er blevet indberettet i forbindelse med antipsykotika, inklusive ziprasidon. Behandlingen af MNS bør omfatte øjeblikkelig seponering af alle 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

Der er en mulighed for, at ziprasidon medfører tardiv dyskinesi og andre tardive ekstrapyramidale syndromer efter langvarig behandling. Det er velkendt, at patienter med bipolar affektiv sindslidelse er særligt følsomme over for denne type symptomer. Hyppigheden øges i takt med behandlingsvarigheden og patientens alder. Hvis der opstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, skal det overvejes at reducere dosis eller at seponere ziprasidon.

Faldulykker

Ziprasidone 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).

Krampeanfald

Det anbefales at udvise forsigtighed ved behandling af patienter med krampeanfald i anamnesen.

Nedsat leverfunktion

Der er mangel på erfaring med patienter med svær leverinsufficiens, og ziprasidon bør anvendes med forsigtighed i denne gruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Øget risiko for cerebrovaskulære hændelser i demenspopulationen

I randomiserede, placebokontrollerede kliniske forsøg blev det set, at risikoen for cerebrovaskulære hændelser var omtrent tredoblet i demenspopulationen ved brug af visse atypiske antipsykotika. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. Det kan ikke udelukkes, at andre antipsykotika eller andre patientpopulationer er omfattet af den øgede risiko. Ziprasidon skal anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for slagtilfælde.

Øget dødelighed hos ældre med demens

Data fra to store observationsstudier har vist, at ældre 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 fast estimat på risikoens størrelse og årsagen til den øgede dødelighed er ikke kendt.

Ziprasidone ”Sandoz” er ikke godkendt til behandling af demens-relaterede adfærdsforstyrrelser.

Venøs tromboembolisme

Tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) er blevet rapporteret hos 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.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af ziprasidon til behandling af skizofreni hos børn og unge er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Ziprasidone Sandoz indeholde latose og natrium

Lægemidlet bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

*20 mg, 40 mg og 80 mg hårde kapsler:*

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier mellem ziprasidon og andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet. En additiv effekt af ziprasidon og disse lægemidler kan ikke udelukkes. Derfor bør ziprasidon ikke gives sammen med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, såsom klasse IA- og III-antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levomethadylacetat, mesoridazin, thioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesilat, mefloquin, sertindol eller cisaprid (se pkt. 4.3).

Der er ikke udført interaktionsstudier af ziprasidon og andre lægemidler hos børn.

Lægemidler, der påvirker centralnervesystemet/alkohol

Som følge af ziprasidons primære effekter på centralnervesystemet bør der udvises forsigtighed, når stoffet anvendes i kombination med andre centralt virkende lægemidler og alkohol.

Ziprasidons effekt på andre lægemidler

I et *in vivo*-forsøg med dextromethorphan blev der ikke set nogen markant CYP2D6-hæmning ved plasmakoncentrationer, der var 50 % lavere end de niveauer, der blev opnået efter 40 mg ziprasidon to gange dagligt. I *in vitro*-data blev der set tegn på, at ziprasidon kan være en moderat hæmmer af CYP2D6 og CYP3A4. Det er dog usandsynligt, at ziprasidon vil påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af disse cytochrom P450-isoformer, i et omfang, der er klinisk relevant.

*Orale kontraceptiva:*

Administration af ziprasidon medførte ingen signifikant ændring i farmakokinetikken af østrogen (ethinylestradiol, et CYP3A4-substrat) eller progesteronkomponenter.

*Lithium:*

Samtidig administration af ziprasidon havde ingen effekt på farmakokinetikken af lithium.

Da ziprasidon og lithium er forbundet med ændringer i hjerteledningen, kan denne kombination medføre en risiko for farmakodynamiske interaktioner, herunder arytmier. I kontrollerede kliniske forsøg har kombinationen af ziprasidon og lithium dog ikke ført til øget klinisk risiko sammenlignet med lithium alene.

*Carbamazepin og valproat:*

Der er begrænsede data vedrørende brug sammen med det humørstabiliserende 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 effekter på ziprasidon

CYP3A4-hæmmeren ketoconazol (400 mg/dag), som også hæmmer p-gp, øgede serumkoncentrationerne af ziprasidon med < 40 %. Serumkoncentrationerne af S-methyldihydroziprasidon og ziprasidonsulphoxid ved det formodede Tmax af ziprasidon steg med hhv. 55 % og 8 %. Der blev ikke set yderligere QTc-forlængelse. Det er usandsynligt, at der opstår klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken på grund af samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere, og det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis.

*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.

Behandling med 200 mg carbamazepin to gange dagligt i 21 dage medførte et fald i eksponeringen for ziprasidon på ca. 35 %.

*Antacider:*

Gentagne doser af aluminium- og magnesiumholdige antacider eller cimetidin havde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken af ziprasidon ved administration efter et måltid.

*Serotonerge lægemidler:*

I enkeltstående tilfælde er der rapporteret om serotoninsyndrom, der var tidsmæssigt forbundet med terapeutisk brug af ziprasidon i kombination med andre serotonerge lægemidler, såsom SSRI'er (se pkt. 4.8).

Kendetegnene ved serotoninsyndrom omfatter konfusion, agitation, feber, øget svedtendens, ataksi, hyperrefleksi, myoklonus og diarré.

Proteinbinding

Ziprasidon bindes i høj grad til plasmaproteiner. Plasmaproteinbindingen af ziprasidon *in vitro* blev ikke ændret af warfarin eller propranolol, som er to højt proteinbundne lægemidler, og ziprasidon ændrede heller ikke serumbindingen af disse lægemidler hos mennesker. Det er derfor usandsynligt, at der opstår lægemiddelinteraktioner med ziprasidon på grund af fortrængning.

**4.6 Graviditet og amning**

I reproduktionstoksicitetsforsøg er der set bivirkninger på reproduktionsprocessen ved doser, der var forbundet med maternel toksicitet og/eller sedation. Der blev ikke set tegn på teratogenicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ikke udført forsøg med gravide kvinder. Da erfaringen med brug hos mennesker er begrænset, frarådes det at anvende ziprasidon under graviditeten, medmindre den forventede gavnlige effekt for moderen opvejer den potentielle 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 inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer i varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der har været rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirationsforstyrrelser eller spiseforstyrrelser. Derfor skal nyfødte monitoreres omhyggeligt. Ziprasidon 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 kasuistisk, der viser, at ziprasidon kan påvises i modermælk. Mødre bør rådes til ikke at amme et spædbarn, hvis de tager ziprasidon. Hvis det er nødvendigt med behandling, skal amningen ophøre.

Fertilitet

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

Prævention – Kvinder i den fødedygtige alder, som behandles med ziprasidone, 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 eller betjene maskiner. Patienter, der sandsynligvis skal føre motorkøretøj eller betjene maskiner, skal advares på passende vis.

**4.8 Bivirkninger**

 I kliniske forsøg (se pkt. 5.1) er der administreret oral ziprasidon til ca. 6.500 voksne forsøgsdeltagere. De hyppigste bivirkninger i kliniske forsøg vedrørende skizofreni var søvnløshed, døsighed, hovedpine og agitation. I kliniske forsøg vedrørende bipolar mani var de hyppigste bivirkninger sedation, hovedpine og døsighed.

 Tabellen nedenfor viser bivirkninger baseret på kontrollerede studier vedrørende skizofreni og bipolar affektiv sindslidelse.

Alle bivirkninger er opstillet efter klasse og hyppighed:

Meget almindelige (≥ 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).

Nedenstående bivirkninger kan også være forbundet med den underliggende sygdom og/eller samtidige medicinske behandlinger.

| **Systemorganklasse** | **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)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Rhinitis |  |  |  |
| Immunsyste-met |  |  | Overfølsomhed | Anafylaktisk reaktion |  |
| 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, ekstrapyrami-dale symptomer, parkin-sonisme, tardiv dyskinesi, dyskinesi, hypertoni, akatisi, tremor, svimmelhed, sedation | Synkope, generaliserede tonisk-kloniske krampeanfald, ataksi, akinesi, uro i benene, gang-forstyrrelser, savlen, paræstesi, hypæstesi, dysartri, opmærksom-hedsfor-styrrelser, hypersomni, lethargi | Malignt neuroleptika-syndrom, serotonin-syndrom, 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  |  |  | Kvælnings-fornemmelse, dyspnø, ondt i halsen | Laryngo-spasme, hikke |  |
| Mave-tarm-kanalen  |  | Opkastning, diarré, kvalme, obstipation, hyper-salivation, mundtørhed, dyspepsi | Dysfagi, gastritis, gastro-øsofageal refluks-sygdom, abdominalt ubehag, tungelidelser, flatulens | Løs afføring |  |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt | Urticaria, makulo-papuløst udslæt, akne, alopeci | Lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), psoriasis, angioødem, allergisk dermatitis, ansigtsødem, erythem, papuløst udslæt, hudirritation |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Muskel-stivhed | Torticollis, muskel-spasmer, ekstremitets-smerter, muskulo-skeletalt ubehag, ledstivhed | Trismus |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Urin-inkontinens, dysuri | Urinretention, enuresis |  |
| Graviditet, puerperium og den perinatale periode |  |  |  | Neonatalt abstinens-syndrom |  |
| Det reproduktive system og mammae  |  | Seksuelle forstyrrelser hos mænd | Galaktorré, 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 elektro-kardiogram, unormal leverfunktionstest | Øget laktat-dehydro-genase (LDH) |  |

I kortvarige og langvarige forsøg med ziprasidon vedrørende skizofreni og bipolar mani optrådte tonisk-kloniske anfald og hypotension med hyppigheden 'ikke almindelig' hos mindre end 1 % af de patienter, der blev behandlet med ziprasidon.

Ziprasidon forårsager mild til moderat, dosisrelateret forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 5.1). I kliniske forsøg vedrørende skizofreni blev der set en stigning på 30 til 60 msek. på 12,3 % (976/7941) af EKG-udskrifterne hos de patienter, der blev behandlet med ziprasidon, og på 7,5 % (73/975) af EKG-udskrifterne hos de patienter, der blev behandlet med placebo. Der blev set en forlængelse på > 60 msek. på1,6 % (128/7941) og på 1,2 % (12/975) af udskrifterne hos de patienter, der blev behandlet med hhv. ziprasidon og placebo. Forekomsten af forlængelse af QTc-intervallet over 500 msek. var på 3 ud af i alt 3266 (0,1 %) hos de patienter, der blev behandlet med ziprasidon, og på 1 ud af i alt 538 (0,2 %) hos de patienter, der blev behandlet med placebo. Der blev observeret lignende fund i kliniske forsøg vedrørende bipolar mani.

Ved langvarig vedligeholdelsesbehandling i kliniske forsøg vedrørende skizofreni var prolaktinniveauerne hos de patienter, der blev behandlet med ziprasidon, undertiden forhøjede, men hos de fleste patienter vendte de tilbage til normalområdet uden afbrydelse af behandlingen. Derudover var potentielle kliniske manifestationer (f.eks. gynækomasti og brystforstørrelse) 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 det kliniske forsøg vedrørende pædiatrisk bipolaritet og skizofreni var ziprasidon forbundet med en mild til moderat, dosisrelateret QT-forlængelse, der lignede den, der ses i den voksne population. Tonisk-kliniske anfald og hypotension blev ikke indberettet i det placebokontrollerede forsøg vedrørende pædiatrisk bipolaritet.

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der er begrænset erfaring med overdosering af ziprasidon. Den største bekræftede enkeltindtagelse er på 12.800 mg ziprasidon. I det tilfælde blev der rapporteret om ekstrapyramidale symptomer og et QTc-interval på 446 msek. (uden kardiale følgesygdomme). Generelt er de hyppigst indberettede symptomer efter overdosering ekstrapyramidale symptomer, somnolens, tremor og angst.

Muligheden for sløvhed, krampeanfald eller dystoniske reaktioner i hovedet og nakken efter overdosering kan udgøre en risiko for aspiration i forbindelse med fremprovokeret opkastning. Der skal straks iværksættes kardiovaskulær monitorering, som omfatter kontinuerlig EKG-monitorering, med henblik på at detektere mulige arytmier. Der findes ingen specifik modgift mod ziprasidon.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: N05AE04, farmakoterapeutisk klassifikation: psykoleptika; antipsykotika; indolderivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Ziprasidon har en høj affinitet til type 2 dopamin (D2)-receptorer og betydeligt højere affinitet til serotonin type 2A (5HT2A)-receptorer. Receptorblokaden 12 timer efter en enkelt dosis på 40 mg var på over 80 %, hvad angik serotonin type 2A, og på over 50 %, hvad angik D2, ved brug af positronemissionstomografi (PET). Ziprasidon interagerer også med serotonin 5HT2C-, 5HT1D- og 5HT1A-receptorerne, og dets affinitet til disse steder er lig med eller højere end dets affinitet til D2-receptoren. Ziprasidon har moderat affinitet til neurale serotonin- og noradrenalintransportere. Ziprasidon udviser moderat affinitet til histamin H(1)- og alfa(1)-receptorer. Ziprasidon udviser ubetydelig affinitet til muskarine M(1)-receptorer.

Ziprasidon har vist sig at være en antagonist af både serotonin type 2A (5HT2A)- og dopamin type 2 (D2)-receptorer. Det formodes, at den terapeutiske effekt til dels er medieret af denne kombination af antagonistiske effekter. Ziprasidon er også en potent 5HT2C- og 5HT1D-receptorantagonist, en potent 5HT1A-receptoragonist, og det hæmmer den neurale genoptagelse af noradrenalin og serotonin.

Yderligere information vedrørende kliniske forsøg

*Skizofreni:*

I et 52-ugers forsøg kunne ziprasidon opretholde den kliniske forbedring under den fortsatte behandling hos patienter, der havde vist respons på den indledende behandling: Der var ingen tydelig evidens for en sammenhæng mellem dosis og respons i ziprasidongrupperne. I dette forsøg, som inkluderede patienter med både positive og negative symptomer, blev der påvist effekt af ziprasidon på både positive og negative symptomer.

Forekomsten af vægtøgning, som blev indberettet som en bivirkning i kortvarige (4-6 uger) forsøg vedrørende skizofreni, var lav og identisk hos de ziprasidonbehandlede og placebobehandlede patienter (0,4 % i begge grupper). I et etårigt placebokontrolleret forsøg blev der observeret et gennemsnitligt vægttab på 1-3 kg hos de patienter, der blev behandlet med ziprasidon, sammenlignet med et gennemsnitligt vægttab på 3 kg hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

I et dobbeltblindet, komparativt forsøg vedrørende skizofreni blev der foretaget målinger af de metaboliske parametre inklusive vægt og fastende insulinniveauer, totalkolesterol og triglycerider og insulinresistensindeks. Hos de patienter, der fik ziprasidon, blev der ikke set nogen signifikante ændringer i forhold til baseline i nogen af disse metaboliske parametre.

*Resultater fra et stort postmarketingforsøg vedrørende sikkerheden:*

Efter godkendelse er der udført et randomiseret forsøg med 18.239 skizofrene patienter med et års observerende opfølgning for at fastlægge, om ziprasidons effekt på QTc-intervallet er forbundet med en øget risiko for ikke-suicidal mortalitet. Dette forsøg, som blev udført under virkelighedstro rammer for klinisk praksis, blev der ikke set nogen forskel i hyppigheden af den samlede ikke-suicidale mortalitet mellem ziprasidon- og olanzepinbehandlingerne (primært endepunkt). Der blev heller ikke set nogen forskel i de sekundære endepunkter mortalitet af enhver årsag, mortalitet på grund af selvmord og mortalitet på grund af pludselig død. Der blev dog set en ikke-signifikant numerisk højere forekomst af kardiovaskulær mortalitet i ziprasidongruppen. Der blev også set en statistisk signifikant højere forekomst af hospitalsindlæggelse af enhver årsag, hovedsageligt på grund af forskelle i antallet af psykiatriske hospitalsindlæggelser, i ziprasidongruppen.

*Bipolar mani:*

Der er påvist effekt af ziprasidon hos voksne med mani i to placebokontrollerede, dobbeltblindede forsøg af 3 ugers varighed, hvor ziprasidon blev sammenlignet med placebo, og i et dobbeltblindet forsøg af 12 ugers varighed, hvor ziprasidon blev sammenlignet med haloperidol og placebo. Disse forsøg inkluderede ca. 850 patienter, der levede op til DSM-IV-kriterierne for bipolar lidelse type 1 med en akut manisk eller blandet episode med eller uden psykotiske træk. Forekomsten af psykotiske træk ved baseline i disse forsøg var på 49,7 %, 34,7 % eller 34,9 %. Effekten blev vurderet ved hjælp af Mania Rating Scale (MRS). Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)-skalaen var enten en koprimær eller hovedsekundær effektvariabel i disse forsøg. Ziprasidonbehandling (40-80 mg to gange dagligt, gennemsnitlig daglig dosis på 120 mg) resulterede i statistisk signifikant større forbedring i både MRS- og CGI-S-scoren ved sidste besøg (3 uger) end placebo. I 12-ugers forsøget medførte haloperidolbehandling (gennemsnitlig daglig dosis 16 mg) signifikant større reduktioner i MRS-scorerne i forhold til ziprasidon (gennemsnitlig daglig dosis 121 mg). Effekten af ziprasidon var sammenlignelig med effekten af haloperidol, hvad angik andelen af patienter, hvor behandlingsresponsen blev fastholdt fra uge 3 til uge 12.

Effekten af ziprasidon til behandling af bipolar lidelse type 1 hos pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år) blev vurderet i et fireugers placebokontrolleret forsøg (n = 237) med hospitalspatienter eller ambulante patienter, der levede op til DSM-IV-kriterierne for bipolar lidelse type 1 med maniske eller blandede episoder med eller uden psykotiske træk, og som havde en Y-MRS-score på ≥ 17 ved baseline. I dette dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg blev der foretaget en sammenligning af ziprasidon i fleksible orale doser (80-160 mg/dag (40-80 mg to gange dagligt) fordelt på to doser til patienter, der vejede ≥ 45 kg og 40-80 mg/dag (20-40 mg to gange dagligt) til patienter, der vejede < 45 kg) og placebo. Ziprasidon blev administreret som en enkelt dosis på 20 mg på den første dag, hvorefter dosis blev titreret over 1-2 uger i to daglige doser til et målområde på 120-160 mg/dag hos patienter, der vejede ≥ 45 kg, eller til 60-80 mg/dag hos patienter, der vejede < 45 kg. Ujævn administration med morgendoser, der var 20 mg eller 40 mg lavere end aftendoserne, var tilladt. Ziprasidon var bedre end placebo, hvad angik ændringen i den totale score på Y-MRS fra baseline til uge 4. I dette kliniske forsøg blev der administreret gennemsnitlige daglige doser på 119 mg og 69 mg til de patienter, der vejede hhv. ≥ 45 kg og < 45 kg.

Pædiatriske forsøg

*Manisk bipolar affektiv sindslidelse:*

Sikkerheden af ziprasidon er blevet vurderet hos 237 pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år), som deltog i kliniske forsøg med multipel dosering i forbindelse med bipolar mani. I alt 31 pædiatriske patienter med bipolar lidelse type 1 fik administreret oral ziprasidon i mindst 180 dage.

I et 4-ugers forsøg med pædiatriske patienter (10-17 år) med bipolar mani var der ingen forskelle mellem ziprasidon- og placebopatienterne, hvad angik den gennemsnitlige ændring i legemsvægt, fastende glucose eller de totale niveauer af kolesterol, LDL-kolesterol eller triglycerider i forhold til baseline.

Der er ikke udført langvarige dobbeltblindede kliniske forsøg til vurdering af effekten af og tolerancen over for ziprasidon hos børn og unge.

Der er ikke udført langvarige kliniske forsøg til vurdering af effekten af ziprasidon til forebyggelse af recidiv af maniske/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 ziprasidone-forsøg ved skizofreni blev stoppet på grund af manglende virkning (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Efter oral administration af multiple doser ziprasidon sammen med mad, blev de maksimale serumkoncentrationer typisk opnået 6 til 8 timer efter indgivelsen. Den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 20 mg er på 60 % i ikke-fastende tilstand. Det er blevet påvist i farmakokinetiske forsøg, at biotilgængeligheden af ziprasidon øges med op til 100 %, når patienten har indtaget føde. Det anbefales derfor at tage ziprasidon sammen med mad.

Fordeling

Distributionsvoluminet er ca. 1,1 l/kg. Ziprasidons proteinbindingsgrad i serum er på over 99 %.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid af ziprasidon efter oral administration er på 6,6 timer. Steady state opnås inden for 1-3 dage. Den gennemsnitlige clearance af intravenøst administreret ziprasidon er på 5 ml/min/kg. Ca. 20 % af dosis udskilles i urinen, og ca. 66 % udskilles i fæces.

Ziprasidon udviser lineær kinetik i hele det terapeutiske doseringsområde på 40 til 80 mg to gange dagligt hos ikke-fastende personer.

Efter oral administration metaboliseres ziprasidon i udtalt grad, og kun en lille mængde udskilles i urinen (< 1 %) eller fæces (< 4 %) som uændret ziprasidon. Ziprasidon udskilles primært via tre metaboliseringsveje, hvorved der dannes fire cirkulerende hovedmetabolitter: benzisothiazolpiperazin (BITP)-sulphoxid, BITP-sulphon, ziprasidonsulphoxid og S-methyl-dihydroziprasidon. Uændret ziprasidon udgør omkring 44 % af det samlede lægemiddelrelaterede indhold 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.

I *in vitro*-test deler ziprasidon, S-methyldihydroziprasidon og ziprasidonsulphoxid de samme egenskaber, som kan forudsige en QTc-forlængende effekt.

S-methyldihydroziprasidon elimineres primært i fæces via galden med et mindre bidrag fra CYP3A4-katalyseret metabolisme. Ziprasidonsulphoxid elimineres via nyrerne og via sekundær metabolisme katalyseret af CYP3A4.

Særlige populationer

Farmakokinetisk screening af patienter har ikke vist nogen signifikante farmakokinetiske forskelle mellem rygere og ikke-rygere.

Der er ikke observeret klinisk signifikante alders- eller kønsrelaterede forskelle i ziprasidons farmakokinetik. Farmakokinetikken af ziprasidon hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år lignede farmakokinetikken hos voksne efter korrektion for forskelle i legemsvægt.

I overensstemmelse med det faktum, at renal clearance medvirker meget lidt til den samlede clearance, blev der ikke set nogen progressive stigninger i eksponeringen for ziprasidon, når ziprasidon blev administreret til forsøgsdeltagere med forskellige grader af nyrefunktion. Eksponeringen hos forsøgsdeltagere med mild (kreatininclearance 30-60 ml/min), moderat (kreatininclearance 10-29 ml/min) og svær (dialysekrævende) nyreinsufficiens var på 146 %, 87 % og 75 % af eksponeringen hos raske forsøgsdeltagere (kreatininclearance > 70 ml/min) efter oral administration af 20 mg to gange dagligt i syv dage. Det er uvist, om serumkoncentrationerne af metabolitterne er forhøjede hos disse patienter.

Ved mild til moderat cirroseforårsaget leverinsufficiens (Child Pugh A eller B) var serumkoncentrationerne efter oral administration 30 % højere, og den terminale halveringstid var ca. 2 timer længere end hos normale patienter. Det er uvist, hvilken effekt leverinsufficiens har på serumkoncentrationerne af metabolitterne.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet eller karcinogent potentiale. I reproduktionsforsøg med rotter og kaniner blev der ikke set nogen evidens for teratogenicitet. Der blev observeret uønskede virkninger på fertiliteten og nedsat vægt hos ungerne ved doser, der forårsager maternel toksicitet, såsom nedsat vægtøgning. Der var øget perinatal mortalitet og forsinket funktionel udvikling hos afkommet ved maternelle plasmakoncentrationer, der ved ekstrapolation svarede til de maksimale koncentrationer hos mennesker, der får terapeutiske doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Kapslens indhold:

Lactosemonohydrat

Pregelatineret stivelse

Magnesiumstearat

Kapselskal:

20 mg kapsler, hårde:

Indigocarmin (E 132) (indeholder natrium)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Vand

40 mg kapsler, hårde:

Indigocarmin (E 132) (indeholder natrium)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Vand

60 mg kapsler, hårde:

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Vand

80 mg kapsler, hårde:

Indigocarmin (E 132) (indeholder natrium)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Vand

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år

Beholdere:

2 år

Efter første åbning: 6 måneder.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30º C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30º C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Aluminium/aluminium-blister:

HDPE-beholder med PP-hætte.

Pakningsstørrelser:

Blister: 10, 14, 20, 30, 50, 56, 60, 98, 100 kapsler, hårde

Beholder: 200 kapsler, hårde

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 20 mg: 49095

40 mg: 49096

60 mg: 49097

80 mg: 49098

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 24. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. december 2020