

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziprasidon Mylan 20 mg Hartkapseln
Ziprasidon Mylan 40 mg Hartkapseln
Ziprasidon Mylan 60 mg Hartkapseln
Ziprasidon Mylan 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ziprasidon Mylan 20 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 20 mg Ziprasidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 20 mg Hartkapsel enthält 39,61 mg Lactose.

Ziprasidon Mylan 40 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 40 mg Ziprasidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 40 mg Hartkapsel enthält 79,22 mg Lactose.

Ziprasidon Mylan 60 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 60 mg Ziprasidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 60 mg Hartkapsel enthält 118,83 mg Lactose.

Ziprasidon Mylan 80 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 80 mg Ziprasidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 80 mg Hartkapsel enthält 158,43 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Ziprasidon Mylan 20 mg Hartkapseln
 Hartgelatine kapsel Größe 4 (14,0 mm bis 14,6 mm) mit blauem undurchsichtigem Kapseloberteil und weißem undurchsichtigem Kapselunterteil sowie mit axialem Aufdruck „MYLAN“ über „ZE 20“ in schwarzer Tinte auf dem Kapseloberteil und auf dem Kapselunterteil.

Ziprasidon Mylan 40 mg Hartkapseln
 Hartgelatine kapsel Größe 3 (15,6 mm bis 16,2 mm) mit blauem undurchsichtigem Kapseloberteil und blauem undurchsichtigem Kapselunterteil sowie mit axialem Aufdruck „MYLAN“ über „ZE 40“ in schwarzer Tinte auf dem Kapseloberteil und auf dem Kapselunterteil.

Ziprasidon Mylan 60 mg Hartkapseln
 Hartgelatine kapsel Größe 2 (17,7 mm bis 18,3 mm) mit weißem undurchsichtigem Kapseloberteil und weißem undurchsichtigem Kapselunterteil sowie mit axialem Aufdruck „MYLAN“ über „ZE 60“ in schwarzer Tinte auf dem Kapseloberteil und auf dem Kapselunterteil.

Ziprasidon Mylan 80 mg Hartkapseln
 Hartgelatine kapsel Größe 1 (19,1 mm bis 19,7 mm) mit blauem undurchsichtigem Kapseloberteil und weißem undurchsichtigem

Kapselunterteil sowie mit axialem Aufdruck „MYLAN“ über „ZE 80“ in schwarzer Tinte auf dem Kapseloberteil und auf dem Kapselunterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziprasidon wird zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen angewendet.

Ziprasidon wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren zur Behandlung von manischen oder gemischten Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen angewendet (die Prävention von Episoden bipolarer Störungen wurde nicht nachgewiesen – siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis in der Akutbehandlung der Schizophrenie und bipolaren Manie beträgt 2-mal täglich 40 mg, zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Die Dosis kann – abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten – auf bis zu maximal 2-mal täglich 80 mg erhöht werden. Wenn erforderlich, kann die höchste empfohlene Dosis bereits am dritten Behandlungstag erreicht werden.

Es ist sehr wichtig, dass die Höchstdosis nicht überschritten wird, da das Unbedenklichkeitsprofil von Dosen über 160 mg/Tag nicht bestätigt wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Ziprasidon-Erhaltungsdosis zur Behandlung von schizophrenen Patienten sollte so niedrig wie möglich gehalten werden; in vielen Fällen kann bereits eine Dosis von 2-mal täglich 20 mg ausreichend sein.

Ältere Patienten

Eine niedrigere Initialdosis ist nicht generell angezeigt, muss bei über 65-Jährigen jedoch dann in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dafür sprechen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion müssen niedrigere Dosen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bipolare Störungen:

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren beträgt die empfohlene Dosis zur Akutbehandlung bipolarer Störungen am ersten Tag 20 mg als Einzeldosis zusammen mit einer Mahlzeit. Anschließend sollte *Ziprasidon Mylan* zweimal täglich als getrennte Gaben mit jeweils einer Mahlzeit verabreicht werden. Über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen sollte dabei bei Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg und mehr auf eine Zieldosis von 120 bis 160 mg/

Tag und bei Patienten mit einem Gewicht unter 45 kg auf eine Zieldosis von 60 bis 80 mg/Tag auftitriert werden. Die nachfolgende Dosierung sollte sich in Abhängigkeit vom jeweiligen klinischen Status bei Patienten von 45 kg und mehr in einem Bereich von 80 bis 160 mg/Tag oder bei Patienten unter 45 kg in einem Bereich von 40 bis 80 mg/Tag bewegen. In der klinischen Studie war eine asymmetrische Dosierung mit einem morgendlichen Gabe möglich, die um 20 oder 40 mg unter der abendlichen Gabe lag (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Es ist sehr wichtig, dass die gewichtsabhängige Maximaldosis nicht überschritten wird, da das Unbedenklichkeitsprofil über der Maximaldosis (160 mg/Tag für Kinder mit einem Körpergewicht von 45 kg und mehr und 80 mg/Tag für Kinder mit einem Körpergewicht unter 45 kg) nicht bestätigt wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schizophrenie:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziprasidon bei pädiatrischen Patienten mit Schizophrenie wurden nicht nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen:

Ziprasidon Mylan sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Kapseln sollten im Ganzen, nicht geteilt und nicht zerkaut eingenommen werden, da hierdurch die Aufnahme des Arzneimittels im Darm verändert werden kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bekannte QT-Intervall-Verlängerung
- Kongenitales Long-QT-Syndrom
- Kürzlich vorangegangener akuter Myokardinfarkt
- Nicht kompensierte Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA und III behandelt werden
- Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Arsenitrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Erkennung der Patienten, für die die Behandlung mit Ziprasidon nicht empfohlen werden kann, muss die Krankengeschichte einschließlich der Familienanamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

QT-Intervall

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

Ziprasidon darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die bekanntermaßen

das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Patienten mit ausgeprägter Bradykardie ist Vorsicht geboten. Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und müssen vor Behandlungsbeginn mit Ziprasidon korrigiert werden. Bei Patienten mit stabilen Herzerkrankungen muss vor Behandlungsbeginn eine EKG-Kontrolle in Erwägung gezogen werden.

Wenn kardiale Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen oder Krampfanfälle auftreten, ist an die Möglichkeit maligner Herzrhythmusstörungen zu denken und eine kardiale Untersuchung einschließlich EKG durchzuführen. Beträgt die Länge des QTc-Intervalls über 500 Millisekunden, wird ein Abbruch der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Nach Markteinführung gab es seltene Berichte über das Auftreten von Torsade de pointes bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren, die Ziprasidon einnahmen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

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

Schwere Nebenwirkungen der Haut

Das Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde zusammen mit der Einnahme von Ziprasidon berichtet. DRESS besteht aus einer Kombination von drei oder mehreren der folgenden Symptome: Hautnebenwirkung (wie Hautausschlag oder exfoliative Dermatitis), Eosinophilie, Fieber, Lymphadenopathie und eine oder mehrere systemische Komplikationen, wie Hepatitis, Nephritis, Pneumonitis, Myokarditis und Perikarditis.

Andere schwere Nebenwirkungen der Haut, wie das Stevens-Johnson-Syndrom, wurden zusammen mit der Einnahme von Ziprasidon berichtet.

Schwere Nebenwirkungen der Haut verlaufen manchmal tödlich. Ziprasidon muss abgesetzt werden, wenn schwere Nebenwirkungen der Haut auftreten.

Tardive Dyskinesie

Es besteht die Möglichkeit, dass Ziprasidon nach Langzeitbehandlung Spätdyskinesien oder andere tardive extrapyramidale Syndrome auslöst. Patienten mit bipolaren Störungen sind erfahrungsgemäß besonders anfällig für derartige Nebenwirkungen. Sie treten bei längerer Behandlungsdauer und zunehmendem Alter häufiger auf. Wenn Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, muss eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Ziprasidon in Erwägung gezogen werden.

Stürze

Ziprasidon kann Somnolenz, Schwindel, orthostatische Hypotonie und Gangstörung verursachen, welche zu Stürzen führen

können. Patienten mit höherem Risiko müssen mit Vorsicht behandelt werden und eine geringere Initialdosis ist in Betracht zu ziehen (z. B. ältere oder geschwächte Patienten) (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

Bei der Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Bei dieser Patientengruppe muss Ziprasidon mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen bei Personen mit Demenz

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Ziprasidon sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Erhöhte Mortalität bei älteren Personen mit Demenz

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Personen mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt werden, im Vergleich zu unbehandelten Personen, ein leicht erhöhtes Mortalitätsrisiko und/oder möglicherweise ein leicht erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse aufweisen. Zur Abschätzung einer genaueren Größe des Risikopotenzials reichen die Daten jedoch nicht aus. Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ziprasidon Mylan ist nicht zur Behandlung von Demenz-assoziierten Verhaltensstörungen zugelassen.

Venöse Thromboembolien

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Ziprasidon identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Priapismus

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Ziprasidon, sind Fälle von Priapismus berichtet worden. Wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln scheint dieses unerwünschte Ereignis nicht dosisabhängig und auch nicht abhängig von der Behandlungsdauer zu sein.

Hyperprolaktinämie

Wie bei anderen Arzneimitteln, die antagonistisch auf Dopamin-D2-Rezeptoren wirken, kann Ziprasidon den Prolaktinspiegel erhöhen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Stoffen, die die Prolaktinspiegel erhöhen,

sind Beeinträchtigungen wie Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Gynäkomastie und Impotenz berichtet worden. Langanhaltende Hyperprolaktinämie kann, sofern von Hypogonadismus begleitet, zu einer verringerten Knochendichte führen.

Lactosehaltige Arzneimittel

Ziprasidon Mylan enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ziprasidon Mylan nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Ziprasidon und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wurden nicht durchgeführt. Da ein additiver Effekt von Ziprasidon und diesen Arzneimitteln jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, darf Ziprasidon nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, die das QT-Intervall verlängern, wie etwa Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Arsen-trioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparflo-xazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Interaktion von Ziprasidon mit anderen Arzneimitteln bei Kindern durchgeführt.

Zentralnervös wirksame Arzneimittel/Alkohol

Angesichts der primären Wirkung von Ziprasidon muss bei der Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und mit Alkohol Vorsicht walten.

Einfluss von Ziprasidon auf andere Arzneimittel

Eine *in-vivo*-Studie mit Dextromethorphan erbrachte bei Plasmakonzentrationen, die um 50 % unter denen lagen, die bei der Einnahme von zweimal täglich 40 mg Ziprasidon erreicht werden, keine merkliche Hemmung von CYP2D6. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Ziprasidon ein moderater Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4 sein könnte. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass Ziprasidon die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über diese Cytochrom-P-450-Isoformen metabolisiert werden, in klinisch relevantem Ausmaß beeinflusst.

Orale Kontrazeptiva – Die Anwendung von Ziprasidon verursachte keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Östrogen- (Ethinylestradiol, ein CYP3A4-Substrat) oder Progesteronderivaten.

Lithium – Die gleichzeitige Anwendung von Ziprasidon hatte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Lithium.

Da Ziprasidon und Lithium mit Veränderungen der kardialen Reizleitung in Zusammenhang stehen, kann die gleichzeitige Anwendung mit dem Risiko pharmakodynamischer Interaktionen einschließlich Herzrhythmusstörungen verbunden sein. In kontrollierten klinischen Studien zeigte die gleichzeitige Anwendung von Ziprasidon und Lithium im Vergleich zur alleinigen Anwendung von

Ziprasidon jedoch kein erhöhtes klinisches Risiko.

Es gibt nur begrenzte Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit dem Stimmungsstabilisierer Carbamazepin. Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ziprasidon und Valproat ist aufgrund des Fehlens gemeinsamer Abbauege der beiden Arzneimittel unwahrscheinlich. In einer Studie an Patienten, die gleichzeitig Ziprasidon und Valproat erhielten, zeigte sich, dass die mittlere Valproatkonzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs lag, der sich im Vergleich bei einer Gabe von Valproat und Placebo zeigte.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ziprasidon
Der CYP3A4-Hemmstoff Ketoconazol (400 mg/Tag), der auch P-GP inhibiert, erhöhte die Serumkonzentration von Ziprasidon um < 40 %. Die Serumspiegel von S-Methyl-dihydroziprasidon und Ziprasidonsulfoxid waren zur erwarteten t_{max} von Ziprasidon um 55 % bzw. 8 % erhöht. Es wurde keine zusätzliche Verlängerung des QT_c -Intervalls beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Pharmakokinetik bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Hemmstoffen von klinischer Bedeutung sind, so dass von daher keine Dosisanpassung notwendig ist.

In-vitro-Daten und Daten aus Tierstudien deuten darauf hin, dass Ziprasidon ein Substrat des P-Glykoproteins (P-GP) sein könnte. Die *In-vivo*-Bedeutung für den Menschen bleibt unbekannt. Da Ziprasidon ein Substrat für CYP3A4 ist und die Induktion von CYP3A4 und P-GP Zusammenhänge aufweist, könnte die gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4 und P-GP Induktoren wie Carbamazepin, Rifampicin und Johanniskraut zu verringerten Ziprasidon-Konzentrationen führen.

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

Antazida – Die wiederholte Anwendung von aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida oder Cimetidin nach Nahrungsaufnahme beeinflusste die Pharmakokinetik von Ziprasidon nicht in klinisch signifikantem Ausmaß.

Serotonerge Arzneimittel

In Einzelfällen trat bei der therapeutischen Anwendung von Ziprasidon in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie den SSRI vorübergehend das so genannte

Serotoninsyndrom auf (siehe Abschnitt 4.8). Kennzeichen dieses Serotoninsyndroms sind unter anderem Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Diarrhoe.

Proteinbindung

Ziprasidon bindet stark an Plasmaproteine. *In vitro* wurde die Plasmabindung von Ziprasidon durch Warfarin oder Propranolol (zwei Wirkstoffe mit hoher Plasmabindung) nicht verändert. Ebenso wenig veränderte Ziprasidon die Bindung dieser Wirkstoffe im menschlichen Plasma. Daher ist die Wahrscheinlichkeit einer Arzneimittelinteraktion von Ziprasidon durch Verdrängungsreaktionen eher unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen keine Studien bei schwangeren Frauen vor. Da die Erfahrung bei Menschen begrenzt ist, darf Ziprasidon in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das potenzielle Risiko für den Fötus.

Antipsychotika-Klasseneffekt: Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Ziprasidon) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.

Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden. *Ziprasidon Mylan* darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt notwendig. Sollte eine Unterbrechung während der Schwangerschaft notwendig werden, ist diese nicht abrupt einzuleiten

Stillzeit

Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien bei stillenden Frauen vor.

Ein Einzelfallbericht zeigte, dass Ziprasidon in der Muttermilch nachweisbar war. Patientinnen muss geraten werden, nicht zu stillen, wenn sie Ziprasidon erhalten. Falls die Behandlung notwendig ist, muss abgestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien zu Frauen und Männern mit Exposition gegenüber Ziprasidon vor.

Empfängnisverhütung – gebärfähigen Frauen, die Ziprasidon erhalten, muss geraten werden, ein geeignetes Verhütungsmittel anzuwenden.

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

Ziprasidon kann Somnolenz verursachen und die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinflussen. Patienten müssen vor der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen entsprechend gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Orales Ziprasidon wurde in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) bei ca. 6.500 erwachsenen Personen angewendet. Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit schizophrenen Patienten waren Insomnie, Somnolenz, Kopfschmerzen und Agitiertheit. In klinischen Studien mit Patienten mit bipolarer Störung waren die häufigsten Nebenwirkungen Sedierung, Kopfschmerzen und Somnolenz.

Die folgende Tabelle enthält Nebenwirkungen, die aus kontrollierten Studien mit schizophrenen Patienten sowie Patienten mit bipolaren Störungen resultieren.

Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit (Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) aufgeführt.

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

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktionen	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Rhinitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphozytopenie, Eosinophilie	

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinaemie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitsteigerung	Hypokalzaemie	
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Manie, Agitiertheit, Angst, Ruhelosigkeit	Panikattacken, Albträume, Nervosität, Depressivsymptom, Libido vermindert	Hypomanie, Bradyphrenie, Anorgasmie, flacher Affekt	
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerz	Dystonie, extrapyramidale Störung, Parkinsonismus, tardive Dyskinesie, Dyskinesie, erhöhter Muskeltonus, Akathisie, Tremor, Schwindelgefühl, Sedierung	Synkope, Grand mal Konvulsion, Ataxie, Akinesie, Syndrom der ruhelosen Beine, Gangstörung, Sабbern, Parästhesie, Hypoästhesie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörung, Hypersomnie, Lethargie	Malignes neuroleptisches Syndrom, Serotoninsyndrom, herabhängendes Gesicht, Parese	
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, Sehstörung	Okulogyre Krise, Photophobie, trockenes Auge	Amblyopie, Augenjucken	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen		
Herzkrankungen		Tachykardie	Palpitationen	Torsade de pointes	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypertensive Krise, orthostatische Hypotonie, Hypotonie	Systolische Hypertonie, diastolische Hypertonie, labiler Blutdruck	Venöse Embolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Engegefühl des Halses, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx	Laryngospasmus, Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Hypersalivation, Mundtrockenheit, Dyspepsie	Dysphagie, Gastritis, gastroösophageale Refluxerkrankung, abdominale Beschwerden, Erkrankung der Zunge, Flatulenz	Lockerer Stuhlgang	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Urtikaria, Ausschlag makulo-papulös, Akne, Alopezie	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Psoriasis, Angioödem, Dermatitis allergisch, schwellendes Gesicht, Erythem, Ausschlag papulös, Hautreizung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelrigidität	Torticollis, Muskelspasmen, Schmerz in einer Extremität, muskuloskelettale Beschwerden, Gelenksteife,	Trismus	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Dysurie	Harnretention, Enurese	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Störung der sexuellen Erregung beim Mann	Galaktorrhö, Gynäkomastie, Amenorrhö	Priapismus, Erektion erhöht, erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Schmerz, Asthenie, Fatigue	Brustkorb-beschwerden, Durst	Wärmegefühl	
Untersuchungen		Gewicht erniedrigt, Gewicht erhöht	Elektrokardiogramm QT verlängert, Leber-funktionstest anomal	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	

In Kurz- und Langzeitstudien mit Ziprasidon zur Behandlung von schizophränen Patienten und Patienten mit bipolarer Störung traten tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie gelegentlich, bei weniger als 1 % der mit Ziprasidon behandelten Patienten, auf.

Ziprasidon verursacht dosisabhängig eine leichte bis mäßige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien mit schizophränen Patienten wurde ein Anstieg von 30 bis 60 Millisekunden bei 12,3 % (976 von 7941) der EKG-Ableitungen von mit Ziprasidon behandelten Patienten und bei 7,5 % (73 von 975) der Ableitungen von placebobehandelten Patienten festgestellt. Eine Verlängerung von mehr als 60 Millisekunden wurde bei den Ableitungen von 1,6 % (128 von 7941) der mit Ziprasidon und bei 1,2 % (12 von 975) der Ableitungen von placebobehandelten Patienten beobachtet. Eine Verlängerung des QT_c-Intervalls auf mehr als 500 Millisekunden trat bei 3 von insgesamt 3266 mit Ziprasidon behandelten Patienten auf (0,1 %) und bei 1 von insgesamt 538 Patienten (0,2 %) unter Placebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in klinischen Studien bei Patienten mit bipolarer Störung beobachtet.

In Langzeitstudien zur Erhaltungstherapie bei schizophränen Patienten wurden gelegentlich erhöhte Prolaktinpiegel bei Patienten beobachtet, die mit Ziprasidon behandelt wurden; in den meisten Fällen kam es jedoch ohne Therapieabbruch zu einer Normalisierung. Mögliche klinische Auswirkungen (wie z. B. Gynäkomastie oder Vergrößerung der Brustdrüsen) waren darüber hinaus selten.

Kinder und Jugendliche mit bipolaren Störungen sowie Jugendliche mit Schizophrenie

In einer placebokontrollierten Studie zu bipolaren Störungen (Altersgruppe: 10 bis 17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit über 10 %) Sedierung, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Schwindel. In einer placebokontrollierten Studie zu Schizophrenie (Altersgruppe: 13 bis 17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit über 10 %) Schläfrigkeit und extrapyramidale Störungen. Häufigkeit, Ausprägung und Schweregrad der Nebenwirkungen waren bei diesen Patienten im Allgemeinen

vergleichbar mit denen, die bei mit Ziprasidon behandelten Erwachsenen mit bipolaren Störungen oder Schizophrenie aufgetreten sind.

In pädiatrischen Studien bei bipolaren Störungen und Schizophrenie kam es unter Ziprasidon zu einer ähnlichen, leichten bis mäßigen, dosisabhängigen Verlängerung des QT Intervalls, wie sie auch in der Erwachsenenpopulation beobachtet wird. Über tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie wurden in den placebokontrollierten pädiatrischen Studien bei bipolaren Störungen nicht berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit Überdosierungen von Ziprasidon sind begrenzt. Die größte bestätigte Menge einer auf einmal eingenommenen Dosis Ziprasidon beträgt 12.800 mg. In diesem Fall wurden extrapyramidale Symptome und eine QT/QTc-Verlängerung von 446 msec (ohne kardiale Folgeerscheinungen) berichtet. Generell sind die häufigsten beobachteten Symptome infolge Überdosis extrapyramidale Symptome, Somnolenz, Tremor und Ängstlichkeit.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika, Indol-Derivate
ATC Code: N05AE04

Wirkmechanismus

Ziprasidon hat eine hohe Affinität zu Dopamin-Typ-2-(D₂)-Rezeptoren und eine noch wesentlich höhere Affinität zu Serotonin-Typ-2_A-(5HT_{2A})-Rezeptoren. In einer Untersuchung mittels Positronenemissionstomographie (PET) war die Rezeptorblockade 12 Stunden nach einer Einzeldosis von 40 mg für die 5HT_{2A}-Rezeptoren größer als 80 % und für die D₂-Rezeptoren größer als 50 %. Die Affinitäten von Ziprasidon zu Serotonin 5HT_{2C}-, 5HT_{1D}- und 5HT_{1A}-Rezeptoren sind gleich oder größer als seine Affinität für D₂-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine mäßig ausgeprägte Affinität zu neuronalen Serotonin- und Noradrenalintransportern und eine mäßiggradige Affinität für Histamin-H₁- und Alpha₁-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinischen M₁-Rezeptoren.

Ziprasidon hat sich als Antagonist sowohl an Serotonin-Typ-2_A-(5HT_{2A})- als auch an Dopamin-Typ-2-(D₂)-Rezeptoren erwiesen. Es wird angenommen, dass die therapeutische Wirksamkeit zum Teil durch diese Kombination antagonistischer Wirkungen vermittelt wird. Ziprasidon wirkt auch als potenter Antagonist an 5HT_{2C}- und 5HT_{1D}-Rezeptoren, als potenter Agonist an 5HT_{1A}-Rezeptoren und hemmt die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Schizophrenie

In einer Studie über 52 Wochen war Ziprasidon bei Patienten mit einem initialen Behandlungserfolg wirksam bei der Aufrechterhaltung der klinischen Besserung während der Erhaltungstherapie: Zwischen den einzelnen Ziprasidon-Behandlungsgruppen gab es keinen eindeutigen Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung. In dieser Untersuchung, die sowohl Patienten mit Positivsymptomatik wie auch mit Negativsymptomatik einschloss, zeigte sich die Wirksamkeit von Ziprasidon sowohl auf die Positiv- wie auch auf die Negativsymptomatik.

Ziprasidon Mylan Hartkapseln

Die Häufigkeit, mit der eine Gewichtszunahme in kurzzeitigen Studien (4 bis 6 Wochen) bei schizophrenen Patienten als Nebenwirkung gemeldet wurde, war gering und bei den mit Ziprasidon und Placebo behandelten Patienten identisch (beide 0,4 %). In einer placebokontrollierten Studie über ein Jahr wurde bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten ein Gewichtsverlust von 1 bis 3 kg (median) und bei den mit Placebo behandelten Patienten von 3 kg (median) beobachtet.

In einer doppelblinden Vergleichsstudie mit schizophrenen Patienten wurden die metabolischen Parameter Gewicht, Nüchterninsulin, Gesamtcholesterin und Triglyzeride sowie ein Insulinresistenzindex (IR) bestimmt. Bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten kam es bei keinem dieser metabolischen Parameter zu signifikanten Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert.

Ergebnisse einer großen Sicherheitsstudie nach Markteinführung

Um herauszufinden, ob die Auswirkungen von Ziprasidon auf das QT_c-Intervall mit einem erhöhten Risiko für nicht durch Suizid verursachte Mortalität verbunden sind, wurde an 18.239 schizophrenen Patienten nach der Zulassung eine randomisierte Studie über eine Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr durchgeführt. Diese Studie, die in einer realistischen klinischen Umgebung durchgeführt wurde, erbrachte im Hinblick auf die nicht durch Suizid verursachte Gesamtmortalität keinen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Ziprasidon und einer Behandlung mit Olanzapin (primärer Endpunkt).

Auch bei den sekundären Endpunkten Gesamtmortalität, Mortalität durch Suizid und Mortalität durch plötzlichen Tod zeigte die Studie keine Unterschiede. In der Ziprasidon-Gruppe wurde jedoch eine nicht signifikante, numerisch höhere Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität beobachtet. Weiterhin kam es in der Ziprasidon-Gruppe zu statistisch signifikant mehr Krankenhauseinweisungen aus allen Gründen, was hauptsächlich auf Unterschiede bei den Krankenhauseinweisungen wegen psychiatrischer Ursachen zurückzuführen war.

Bipolare Manie

Die Wirksamkeit von Ziprasidon zur Behandlung von manischen Erwachsenen wurde in zwei placebokontrollierten Doppelblindstudien über 3 Wochen nachgewiesen. Es wurde Ziprasidon mit Placebo verglichen und in einer Doppelblindstudie über 12 Wochen Ziprasidon mit Haloperidol und Placebo. In diese Studien wurden ca. 850 Patienten eingeschlossen, die die DSM-IV-Kriterien einer bipolaren I-Störung erfüllten mit einer akuten manischen oder gemischten Episode, mit oder ohne psychotische Symptome. Psychotische Symptome waren zu Beginn der Studien bei 49,7 %, 34,7 % bzw. 34,9 % der Patienten vorhanden. Die Wirksamkeit wurde anhand der Mania Rating Scale (MRS) bewertet. Die „Clinical Global Impression Severity“ (CGI-S)-Skala wurde in diesen Studien entweder als koprimäre oder als wichtigste sekundäre Wirksamkeitsvariable herangezogen. Die Behandlung mit Ziprasidon (40 bis 80 mg 2-mal täglich, durchschnittliche Tagesdosis 120 mg) hatte beim letzten Untersuchungstermin (3 Wochen) eine

statistisch signifikant größere Verbesserung des MRS-Score und CGI-S-Score zur Folge als unter Placebo. In der 12-wöchigen Studie bewirkte die Behandlung mit Haloperidol (durchschnittliche Tagesdosis 16 mg) eine signifikante höhere Verringerung der MRS-Scores im Vergleich zu Ziprasidon (durchschnittliche Tagesdosis 121 mg). Ziprasidon wies eine vergleichbare Wirksamkeit zu Haloperidol auf hinsichtlich des Anteils an Patienten, die von Woche 3 bis Woche 12 ein kontinuierliches Ansprechen auf die Behandlung zeigten.

Die Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit Bipolar-I-Störungen wurde in einer vierwöchigen, placebokontrollierten Studie (n = 237) an stationären und ambulanten Patienten geprüft, die die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-I-Störung mit einer manischen oder gemischten Episode mit oder ohne psychotischen Symptomen erfüllten und die einen Ausgangs-Y-MRS-Wert ≥ 17 aufwiesen. In dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde flexibel dosiertes, orales Ziprasidon (80 bis 160 mg/Tag in zwei getrennten Dosen zu 40 bis 80 mg bei Patienten mit 45 kg und mehr; 40 bis 80 mg/Tag in zwei getrennten Dosen zu 20 bis 40 mg bei Patienten unter 45 kg) mit Placebo verglichen. Am 1. Tag wurde Ziprasidon als Einzeldosis von 20 mg gegeben und anschließend über 1 bis 2 Wochen in zwei Gaben täglich auf eine Zieldosis von 120 bis 160 mg/Tag bei Patienten mit 45 kg und mehr oder auf 60 bis 80 mg/Tag bei Patienten unter 45 kg Körpergewicht auftrifft. Eine asymmetrische Dosierung mit einer morgendlichen Gabe, die um 20 mg oder 40 mg unter der abendlichen Gabe lag, war möglich. Im Hinblick auf den Y-MRS-Gesamtwert übertraf Ziprasidon Placebo hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 4. Die mittleren Tagesdosen in dieser klinischen Studie lagen bei 119 mg für die Patienten mit 45 kg und mehr und bei 69 mg für die Patienten unter 45 kg.

Pädiatrische Studien

Bipolare Manie

Die Sicherheit von Ziprasidon wurde bei 237 pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) untersucht, die an klinischen Studien bei bipolarer Manie mit unterschiedlichen Dosierungen teilnahmen. Insgesamt 31 pädiatrische Patienten mit Bipolar I-Störungen erhielten orales Ziprasidon über einen Zeitraum von mindestens 180 Tagen.

In einer vierwöchigen Studie bei pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit bipolarer Störung ergaben sich keine Unterschiede zwischen den mit Ziprasidon oder Placebo behandelten Patienten im Hinblick auf Änderungen des Mittelwertes gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Nüchternzucker, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin oder den Triglyzeridwerten.

Es gibt keine klinischen Langzeit-Doppelblindstudien, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ziprasidon bei Kindern und Jugendlichen untersuchen.

Es gibt keine klinischen Langzeitstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Ziprasidon zur Prophylaxe wiederauftretender manisch-depressiver Symptome.

Schizophrenie

Das pädiatrische Studienprogramm zu Schizophrenie bestand aus einer kurzen, 6-wöchigen, placebokontrollierten Studie (A1281134), gefolgt von einer 26-wöchigen, offenen Verlängerungsstudie (A1281135) zur Erhebung von Informationen über die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von oral verabreichtem Ziprasidon (zweimal täglich 40–80 mg zusammen mit einer Mahlzeit) bei einer langfristigen Anwendung bei jugendlichen Teilnehmern zwischen 13 und 17 Jahren (jeweils einschließlich) mit Schizophrenie. Die pädiatrische Studie zu Ziprasidon bei Schizophrenie wurde aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Mehrfachgabe von Ziprasidon zusammen mit Nahrung werden maximale Serumkonzentrationen typischerweise 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 20-mg-Dosis beträgt bei Einnahme zusammen mit Nahrung 60 %. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Ziprasidon bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme um bis zu 100 % steigt. Es wird deshalb empfohlen, Ziprasidon mit Nahrung einzunehmen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1,1 l/kg. Ziprasidon wird im Serum zu über 99 % an Protein gebunden.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit nach oraler Anwendung von Ziprasidon beträgt 6,6 Stunden. Ein Steady State stellt sich innerhalb von 1 bis 3 Tagen ein. Die mittlere Ziprasidon-Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 5 ml/min/kg. Etwa 20 % der Dosis werden über den Urin, etwa 66 % über die Faeces ausgeschieden.

Ziprasidon zeigt bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme eine lineare Kinetik über den gesamten therapeutischen Dosisbereich von 2-mal täglich 40 bis 80 mg.

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

Ziprasidon wird vorwiegend auf zwei Wegen metabolisiert: Durch Reduktion und Methylierung zur Generierung von S-Methyl-dihydroziprasidon, was für ungefähr zwei Drittel der Metabolisierung verantwortlich ist, oder durch oxidative Metabolisierung, was das verbleibende Drittel ausmacht. *In-vitro*-Studien mit subzellulären Fraktionen menschlicher Leber weisen darauf hin, dass S-Methyl-dihydroziprasidon in zwei Schritten generiert wird. Aus diesen Studien geht hervor, dass der erste Schritt vorwiegend durch die

chemische Reduktion durch Glutathion sowie die enzymatische Reduktion durch Aldehydoxidase vermittelt wird. Der zweite Schritt besteht in der durch Thiolmethyltransferase vermittelten Methylierung. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4 das wichtigste Cytochrom-P450-Enzym ist, welches die oxidative Metabolisierung von Ziprasidon katalysiert, wobei eine geringfügige Beteiligung von CYP1A2 möglich ist.

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

Die Elimination von S-Methyl-dihydroziprasidon erfolgt im Wesentlichen über die Faeces durch biliäre Sekretion und zu einem geringeren Anteil über einen durch CYP3A4 katalysierten Metabolismus. Ziprasidonsulfoxid wird mittels renaler Sekretion und sekundärer Verstoffwechslung durch CYP3A4 ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

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

Es wurden keine klinisch bedeutsamen alters- oder geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Ziprasidon beobachtet. Nach Berücksichtigung des unterschiedlichen Körpergewichts war die Pharmakokinetik von Ziprasidon bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren vergleichbar mit der bei erwachsenen Patienten.

In Übereinstimmung mit der Tatsache, dass die renale Clearance nur sehr wenig zur Gesamtclearance beiträgt, wurde bei Patienten mit unterschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion kein progressiver Anstieg der Belastung mit Ziprasidon vermerkt. Die Belastung bei Personen mit leichter (Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min), mäßiggradiger (Kreatininclearance 10 bis 29 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (dialysepflichtig) betrug 146 %, 87 % und 75 % von der bei gesunden Personen (Kreatininclearance > 70 ml/min) unter oraler Anwendung von 20 mg zweimal täglich über 7 Tage. Es ist nicht bekannt, ob die Serumkonzentrationen der Metaboliten bei diesen Patienten erhöht sind.

Bei leichter bis mäßiggradiger Einschränkung der Leberfunktion (Child Pugh A oder B), verursacht durch eine Zirrhose, waren die Plasmakonzentrationen nach oraler Anwendung 30 % höher und die terminale Halbwertszeit etwa 2 Stunden länger als bei normalen Patienten. Über die Auswirkung einer Lebererkrankung auf die Serumkonzentrationen der Metaboliten liegen keine Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten zur Sicherheit keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen zeigte Ziprasidon keine Hinweise auf Teratogenität. Unerwünschte

Wirkungen auf die Fertilität und reduziertes Geburtsgewicht wurden unter Dosierungen beobachtet, die bei den Muttertieren toxische Effekte, wie beispielsweise eine verminderte Gewichtszunahme, verursachten. Bei Plasmakonzentrationen im Muttertier, die extrapoliert mit denen vergleichbar waren, die als Maximalkonzentrationen bei therapeutischen Dosierungen beim Menschen auftreten, kam es zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit und verzögerter funktioneller Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Polacrillin-Kalium
Lactose-Monohydrat
Povidon (K30)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Ziprasidon Mylan 20/40/80 mg Hartkapseln Kapselhülle

Brilliantblau FCF (E 133)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Ziprasidon Mylan 60 mg Hartkapseln Kapselhülle

Titandioxid (E 171)
Gelatine

Drucktinte

Schellack
Propylenglycol
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen
Ziprasidon Mylan Hartkapseln sind in OPA/Aluminiumfolie/PVC-Blisterpackungen 30 und 100 Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

78560.00.00
78561.00.00
78562.00.00
78563.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Oktober 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22. August 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt