



# Ziprasidon PUREN 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg Hartkapseln

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ziprasidon PUREN 20 mg Hartkapseln  
 Ziprasidon PUREN 40 mg Hartkapseln  
 Ziprasidon PUREN 60 mg Hartkapseln  
 Ziprasidon PUREN 80 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Ziprasidon PUREN 20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat (Ph.Eur.), entsprechend 20 mg Ziprasidon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 56,363 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 Hartkapsel.

### Ziprasidon PUREN 40 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat (Ph.Eur.), entsprechend 40 mg Ziprasidon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 112,726 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 Hartkapsel.

### Ziprasidon PUREN 60 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat (Ph.Eur.), entsprechend 60 mg Ziprasidon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 169,088 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 Hartkapsel.

### Ziprasidon PUREN 80 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat (Ph.Eur.), entsprechend 80 mg Ziprasidon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 225,451 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 Hartkapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

### Ziprasidon PUREN 20 mg Hartkapseln

Hartgelatine-kapseln, Größe 5, mit blauem, undurchsichtigem Kapseloberteil mit der Aufschrift „F“ in schwarzer Tinte und grauweißem, undurchsichtigem Kapselunterteil mit der Aufschrift „26“ in schwarzer Tinte, gefüllt mit cremefarbenem bis leicht rosa gefärbtem körnigem Pulver.

### Ziprasidon PUREN 40 mg Hartkapseln

Hartgelatine-kapseln, Größe 3, mit blauem, undurchsichtigem Kapseloberteil mit der Aufschrift „F“ in schwarzer Tinte und blauem, undurchsichtigem Kapselunterteil mit der Aufschrift „38“ in schwarzer Tinte, gefüllt mit cremefarbenem bis leicht rosa gefärbtem körnigem Pulver.

### Ziprasidon PUREN 60 mg Hartkapseln

Hartgelatine-kapseln, Größe 2, mit grauweißem, undurchsichtigem Kapseloberteil mit der Aufschrift „F“ in schwarzer Tinte und grauweißem, undurchsichtigem Kapselunterteil mit der Aufschrift „39“ in schwarzer Tinte, gefüllt mit cremefarbenem bis leicht rosa gefärbtem körnigem Pulver.

### Ziprasidon PUREN 80 mg Hartkapseln

Hartgelatine-kapseln, Größe 1, mit blauem, undurchsichtigem Kapseloberteil mit der Aufschrift „X“ in schwarzer Tinte und grauweißem, undurchsichtigem Kapselunterteil mit der Aufschrift „66“ in schwarzer Tinte, gefüllt mit cremefarbenem bis leicht rosa gefärbtem körnigem Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ziprasidon wird angewendet zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Erwachsene

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

Die Höchstdosis darf auf keinen Fall überschritten werden, da die Verträglichkeit von Dosen über 160 mg/Tag nicht nachgewiesen wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Ziprasidon-Erhaltungsdosis zur Behandlung von Patienten mit Schizophrenie soll so niedrig wie möglich gehalten werden; in vielen Fällen kann bereits eine Dosierung von 20 mg zweimal täglich ausreichend sein.

#### Ältere Patienten

Eine niedrigere Initialdosis ist nicht generell angezeigt, muss jedoch bei Patienten ab 65 Jahren in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dafür sprechen.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

### Patienten mit eingeschränkter 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

Die empfohlene Dosis für die Akutbehandlung einer bipolaren Störung beträgt am ersten Tag bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren 20 mg als Einmaldosis zu einer Mahlzeit. Anschließend sollte Ziprasidon auf zwei Teildosen täglich verteilt jeweils zum Essen verabreicht werden. Im Verlauf von ein bis zwei Wochen sollte die Tagesdosis 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 aufgetitert werden. Die nachfolgende Dosierung sollte sich in Abhängigkeit vom jeweiligen klinischen Zustand bei Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg und mehr in einem Bereich von 80 bis 160 mg/Tag oder bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 45 kg in einem Bereich von 40 bis 80 mg/Tag bewegen. In der klinischen Studie war eine asymmetrische Dosierung möglich, wobei die morgendlichen Dosen um 20 bzw. 40 mg unter den abendlichen Dosen liegen konnten (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Es ist sehr wichtig, dass die gewichtsabhängige Höchstdosis auf keinen Fall überschritten wird, da das Sicherheitsprofil für Dosen über der Höchstdosis (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 Abschnitt 4.4 und 5.1).

# Ziprasidon PUREN 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg Hartkapseln



## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bekannte Verlängerung des QT-Intervalls
- Angeborenes 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, Arsentrioxid, 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 Identifizierung von Patienten, bei denen eine 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, von denen bekannt ist, dass sie 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 Beginn der Behandlung 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 QT<sub>c</sub>-Intervalls mehr als 500 Millisekunden, wird ein Abbruch der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Nach der 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 Arzneimittalexanthem 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. Die Häufigkeit steigt mit der Behandlungsdauer und mit zunehmendem Alter an. Wenn Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, muss eine Dosisreduktion oder das 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 Anamnese ist Vorsicht geboten.

### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen bei Demenzpatienten

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 aufwiesen. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für eine genaue quantitative Abschätzung des Risikos vor. Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

Ziprasidon PUREN ist nicht zur Behandlung von Demenz-assoziierten Verhaltensstörungen zugelassen.

### Thromboembolie-Risiko

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.



# Ziprasidon PUREN 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg Hartkapseln

## Hyperprolaktinämie

Wie bei anderen Arzneimitteln, die antagonistisch auf Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren wirken, kann Ziprasidon den Prolaktinspiegel erhöhen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Stoffen, die den Prolaktinspiegel erhöhen, sind Beeinträchtigungen wie Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Gynäkomastie und Impotenz berichtet worden. Langanhaltende Hyperprolaktinämie kann, sofern von Hypogonadismus begleitet, zu einer verringerten Knochendichte führen.

## Ziprasidon PUREN enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ziprasidon PUREN 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, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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-P450-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 Einfluss 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 Lithium und Ziprasidon im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Ziprasidon jedoch kein erhöhtes klinisches Risiko.

Es gibt nur begrenzte Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit dem Stimungsstabilisierer Carbamazepin. Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ziprasidon und Valproat ist aufgrund des Fehlens gemeinsamer Abbaupfade 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-Inhibitor Ketoconazol (400 mg/Tag), der auch P-GP hemmt, erhöhte die Serumkonzentration von Ziprasidon um < 40 %. Die Serumspiegel von S-Methylhydroziprasidon und Ziprasidonsulfoxid waren zum erwarteten Zeitpunkt T<sub>max</sub> von Ziprasidon um 55 % bzw. 8 % erhöht. Es wurde keine zusätzliche Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass die durch die gleichzeitige Gabe starker CYP3A4-Inhibitoren hervorgerufenen Veränderungen der Pharmakokinetik klinisch von Bedeutung sind, so dass eine Dosisanpassung nicht notwendig ist. *In-vitro*-Daten sowie Daten aus Studien an Tieren weisen darauf hin, dass Ziprasidon ein Substrat des P-Glykoproteins (P-GP) sein könnte. Die *In-vivo*-Bedeutung beim Menschen ist weiterhin unbekannt. Da Ziprasidon ein CYP3A4-Substrat ist und die Induktion von CYP3A4 und P-GP in Zusammenhang steht, könnte eine gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4- und P-GP-Induktoren wie Carbamazepin, Rifampicin und Johanniskraut die Plasmakonzentration von Ziprasidon erniedrigen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit zweimal 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 war die therapeutische Anwendung von Ziprasidon in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie den SSRIs vorübergehend mit dem Auftreten eines Serotonin-Syndroms verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome des Serotonin-Syndroms sind unter anderem Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Diarrhoe.

## Proteinbindung

Ziprasidon bindet stark an Plasmaproteine. *In vitro* wurde die Plasmaproteinbindung von Ziprasidon durch Warfarin oder Propranolol (zwei Wirkstoffe mit starker Plasmaproteinbindung) nicht verändert. Umgekehrt veränderte auch Ziprasidon nicht die Bindung der genannten Arzneimittel in menschlichem Plasma. Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelinteraktionen mit Ziprasidon durch Verdrängungsreaktionen aus der Plasmaproteinbindung ist daher unwahrscheinlich.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung bei Dosierungen, 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 Erfahrungen beim Menschen nur in begrenztem Umfang vorliegen, darf Ziprasidon in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende 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 extrapyramidalen Symptomen und/oder Entzugserscheinungen 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 PUREN darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt notwendig. Falls ein Therapieabbruch während der Schwangerschaft

# Ziprasidon PUREN 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg Hartkapseln



erforderlich ist, sollte das Arzneimittel nicht abrupt abgesetzt werden.

## 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 abgestillt 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 Patienten angewendet. Die häufigsten Nebenwirkungen bei schizophrenen Patienten waren in klinischen Studien Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen und Agitiertheit. Bei Patienten mit manischer Episode einer bipolaren Störung waren die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen und Agitiertheit. Bei Patienten mit

bipolarer Manie waren die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien Sedierung, Kopfschmerzen und Somnolenz.

Die folgende Tabelle enthält Nebenwirkungen basierend auf kontrollierten Studien zu Schizophrenie und bipolarer Manie.

Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die in der Tabelle 1 aufgeführten unerwünschten Ereignisse können auch durch die Grunderkrankung und/oder durch Begleitmedikationen bedingt sein.

Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1

| Systemorganklasse                            | Sehr häufig<br>( $\geq 1/10$ ) | Häufig<br>( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                                                                                        | Gelegentlich<br>( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )                                                                                                                                          | Selten<br>( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )                                     | Nicht bekannt<br>(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|----------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems                |                                |                                                                                                                                              | Überempfindlichkeit                                                                                                                                                                     | Anaphylaktische Reaktion                                                        |                                                                                     |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen      |                                | Rhinitis                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                         |                                                                                 |                                                                                     |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems |                                |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                         | Lymphopenie, Eosinophilie                                                       |                                                                                     |
| Endokrine Erkrankungen                       |                                |                                                                                                                                              | Hyperprolaktinämie                                                                                                                                                                      |                                                                                 |                                                                                     |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen        |                                |                                                                                                                                              | Gesteigerter Appetit                                                                                                                                                                    | Hypokalzämie                                                                    |                                                                                     |
| Psychiatrische Erkrankungen                  | Schlaflosigkeit                | Manie, Agitiertheit, Angst, Unruhe                                                                                                           | Panikattacken, Albträume, Nervosität, depressive Verstimmung, verminderte Libido                                                                                                        | Hypomanie, Bradyphrenie, Anorgasmie, flacher Affekt                             |                                                                                     |
| Erkrankungen des Nervensystems               | Somnolenz, Kopfschmerzen       | Dystonie, extrapyramidale Störungen, Parkinsonismus, Spätdyskinesien, Dyskinesien, Hypertonie, Akathisie, Tremor, Schwindelgefühl, Sedierung | Synkope, Grand-Mal-Anfall, Ataxie, Akinesie, Syndrom der ruhelosen Beine, Gangstörung, Sabbern, Parästhesie, Hypoästhesie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypersomnie, Lethargie | Malignes neuroleptisches Syndrom, Serotonin-Syndrom, Gesichtsasymmetrie, Parese |                                                                                     |
| Augenerkrankungen                            |                                | Verschwommenes Sehen, Sehstörungen                                                                                                           | Okulogyre Krise, Photophobie, trockene Augen                                                                                                                                            | Amblyopie, Augenjucken                                                          |                                                                                     |



# Ziprasidon PUREN 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg Hartkapseln

| Systemorganklasse                                                     | Sehr häufig<br>(≥ 1/10) | Häufig<br>(≥ 1/100, < 1/10)                                                                             | Gelegentlich<br>(≥ 1/1.000, < 1/100)                                                                                          | Selten<br>(≥ 1/10.000, < 1/1.000)                                                                                                                                                                                              | Nicht bekannt<br>(Häufigkeit auf<br>Grundlage der<br>verfügbaren<br>Daten nicht<br>abschätzbar) |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen<br>des Ohrs und des<br>Labyrinths                        |                         |                                                                                                         | Schwindel,<br>Tinnitus,<br>Ohrenschmerzen                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                 |
| Herzerkrankungen                                                      |                         | Tachykardie                                                                                             | Palpitationen                                                                                                                 | Torsade de pointes                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                 |
| Gefäßerkrankungen                                                     |                         | Hypertonie                                                                                              | Hypertensive Krise,<br>orthostatische Hypotonie,<br>Hypotonie                                                                 | Systolische Hypertonie,<br>diastolische Hypertonie,<br>Blutdruckschwankungen                                                                                                                                                   | Venöse<br>Embolie                                                                               |
| Erkrankungen der<br>Atemwege, des<br>Brustraums und<br>Mediastinums   |                         |                                                                                                         | Engegefühl im Hals,<br>Dyspnoe,<br>oropharyngeale<br>Schmerzen                                                                | Laryngospasmus,<br>Schluckauf                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                 |
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinal-<br>trakts                       |                         | Erbrechen,<br>Diarrhoe,<br>Übelkeit,<br>Verstopfung,<br>Speichelfluss,<br>Mundtrockenheit,<br>Dyspepsie | Dysphagie,<br>Gastritis,<br>gastroösophagealer<br>Reflux,<br>abdominale Beschwerden,<br>Erkrankung der Zunge,<br>Flatulenz    | Dünner Stuhl                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                 |
| Erkrankungen<br>der Haut und des<br>Unterhautzell-<br>gewebes         |                         | Ausschlag                                                                                               | Urtikaria,<br>makulopapulöser<br>Ausschlag,<br>Akne,<br>Alopezie                                                              | Arzneimittlexanthem<br>mit Eosinophilie und sy-<br>stemischen Symptomen<br>(DRESS-Syndrom),<br>Psoriasis,<br>Angioödem,<br>allergische Dermatitis,<br>Gesichtsschwellung,<br>Erythem,<br>papulöser Ausschlag,<br>Hautreizungen |                                                                                                 |
| Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs-<br>und Knochen-<br>erkrankungen   |                         | Muskelrigidität                                                                                         | Torticollis,<br>Muskelspasmen,<br>Schmerzen in den<br>Extremitäten,<br>muskuloskelettale<br>Beschwerden,<br>Gelenksteifigkeit | Trismus                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                 |
| Erkrankungen<br>der Nieren und<br>Harnwege                            |                         |                                                                                                         | Harninkontinenz,<br>Dysurie                                                                                                   | Harnretention,<br>Enuresis                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |
| Schwangerschaft,<br>Wochenbett<br>und perinatale<br>Erkrankungen      |                         |                                                                                                         |                                                                                                                               | Arzneimittel-<br>entzugssyndrom des<br>Neugeborenen                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |
| Erkrankungen der<br>Geschlechtsorgane<br>und der Brustdrüse           |                         | Störung der<br>sexuellen Erregung<br>beim Mann                                                          | Galaktorrhoe,<br>Gynäkomastie,<br>Amenorrhoe                                                                                  | Priapismus,<br>gesteigerte Erektionen,<br>erektile Dysfunktion                                                                                                                                                                 |                                                                                                 |
| Allgemeine<br>Erkrankungen und<br>Beschwerden am<br>Verabreichungsort |                         | Fieber,<br>Schmerz,<br>Asthenie,<br>Müdigkeit                                                           | Brustkorbbeschwerden,<br>Durst                                                                                                | Hitzegefühl                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |
| Untersuchungen                                                        |                         | Gewichtsverlust,<br>Gewichtszunahme                                                                     | Verlängerung des<br>QTc-Intervalls im EKG,<br>pathologischer<br>Leberfunktionstest                                            | Anstieg des Lactatde-<br>hydrogenase-Blutwerts<br>(LDH)                                                                                                                                                                        |                                                                                                 |

# Ziprasidon PUREN 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg Hartkapseln



In Kurz- und Langzeitstudien mit Ziprasidon zur Behandlung von Patienten mit Schizophrenie und mit bipolarer Manie traten tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie gelegentlich, d.h. 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 schizophrenen Patienten wurde ein Anstieg von 30 bis 60 Millisekunden bei 12,3 % (976 von 7.941) der EKG-Ableitungen von mit Ziprasidon behandelten Patienten und bei 7,5 % (73 von 975) der EKG-Ableitungen von Placebo-behandelten Patienten festgestellt. Eine Verlängerung von mehr als 60 Millisekunden wurde bei den Ableitungen von 1,6 % (128 von 7.941) der mit Ziprasidon und bei 1,2 % (12 von 975) der Ableitungen von Placebo-behandelten Patienten beobachtet. Eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf mehr als 500 Millisekunden trat bei 3 von insgesamt 3.266 mit Ziprasidon behandelten Patienten (0,1 %) auf und bei 1 von insgesamt 538 Patienten (0,2 %) unter Placebo auf. Ähnliche Ergebnisse wurden in klinischen Studien bei Patienten mit bipolarer Manie beobachtet.

In Langzeitstudien zur Erhaltungstherapie bei schizophrenen Patienten wurden erhöhte Prolaktinspiegel 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 zu 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 placebo-

kontrollierten 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](http://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 Millisekunden (ohne kardiale Folgeerscheinungen) berichtet. Generell sind die nach Überdosierung am häufigsten berichteten Symptome extrapyramidale Störungen, Somnolenz, Tremor und Ängstlichkeit.

Das mögliche Auftreten von Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder dystonen Reaktionen des Kopfes und Halses nach Überdosierung kann bei induziertem Erbrechen ein Aspirationsrisiko 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: Antipsychotika; Indol-Derivate  
ATC-Code: N05AE04.

Ziprasidon hat eine hohe Affinität zu Dopamin-Typ-2-(D<sub>2</sub>)-Rezeptoren und eine noch wesentlich höhere Affinität zu Serotonin-Typ-2A-(5HT<sub>2A</sub>)-Rezeptoren. In einer Untersuchung mittels Positronenemissionstomographie (PET) war die Rezeptorblockade 12 Stunden nach einer Einzeldosis von 40 mg Ziprasidon für die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren größer als 80 % und für die D<sub>2</sub>-Rezeptoren größer als 50 %. Die Affinitäten von Ziprasidon zu Serotonin 5HT<sub>2C</sub>-, 5HT<sub>1D</sub>- und 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren sind gleich oder größer als seine Affinität für D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine mäßig ausgeprägte Affinität zu neuronalen Serotonin- und Noradrenalintransportern und eine mäßiggradige Affinität für Histamin-H<sub>1</sub>- und Alpha<sub>1</sub>-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinischen M<sub>1</sub>-Rezeptoren.

Ziprasidon hat sich als Antagonist sowohl an Serotonin-Typ-2A (5HT<sub>2A</sub>)- als auch an den Dopamin-Typ-2-(D<sub>2</sub>)-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<sub>2C</sub>- und 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren, als potenter Agonist an 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und hemmt die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.

## Weitere Informationen über klinische Prüfungen

### Schizophrenie

In einer 52-wöchigen Studie konnte bei Patienten mit initialem Ansprechen auf die Behandlung mit Ziprasidon die klinische Besserung durch eine fortgesetzte Behandlung aufrechterhalten werden. Zwischen den einzelnen Ziprasidon-Behandlungsgruppen gab es keinen eindeutigen Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. 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.

Die Häufigkeit mit der eine Gewichtszunahme in Kurzzeitstudien (4 bis 6 Wochen) bei schizophrenen Patienten als Nebenwirkung gemeldet wurde, war gering und bei den mit Ziprasidon und Placebo behandelten Patienten identisch (0,4 % in beiden Gruppen). In einer placebokontrollierten Studie über ein Jahr wurde bei den mit Ziprasidon behandelten Patienten ein Gewichtsverlust von 1 bis 3 kg (Medianwert) beobachtet, verglichen mit einem Verlust von 3 kg (Medianwert) bei den placebobehandelten Patienten.

In einer doppelblinden Vergleichsstudie mit schizophrenen Patienten wurden die metabolischen Parameter Gewicht, Nüchterninsulin, Gesamtcholesterin und Triglyzeride sowie ein Insulinresistenz-(IR-)Index bestimmt. Bei keinem der Patienten, die Ziprasidon erhielten, wurden signifikante Veränderungen dieser metabolischen Parameter gegenüber den Ausgangswerten beobachtet.

### Ergebnisse einer umfangreichen Sicherheitsstudie nach Markteinführung:

Um zu ermitteln, ob der Einfluss von Ziprasidon auf das QTc-Intervall mit einem erhöhten Risiko für nicht suizidbedingte Mortalität verbunden ist, wurde nach der Zulassung eine randomisierte Studie mit 18.239 schizophrenen Patienten durchgeführt. Die Teilnehmer wurden 1 Jahr lang beobachtet. In dieser Studie, die im Setting der realen klinischen Praxis durchgeführt wurde, zeigte sich hinsichtlich der nicht suizidbedingten Gesamtmortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen unter Ziprasidon und unter Olanzapin.



# Ziprasidon PUREN 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg Hartkapseln

(primärer Endpunkt). Die Studie ergab auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte Gesamtmortalität aller Ursachen, suizidbedingte Mortalität und Mortalität durch plötzlichen Tod keine Unterschiede, doch war die kardiovaskuläre Mortalität in der Ziprasidon-Gruppe numerisch höher, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der Ziprasidon-Gruppe wurde zudem eine statistisch signifikant höhere Inzidenz von Krankenhauseinweisungen aller Ursachen beobachtet, die vor allem durch die unterschiedliche Zahl von Krankenhauseinweisungen aufgrund psychiatrischer Erkrankungen bedingt war.

## Bipolare Manie

Die Wirksamkeit von Ziprasidon bei Erwachsenen mit manischen Störungen wurde in zwei dreiwöchigen placebokontrollierten Doppelblindstudien mit Placebo und in einer 12-wöchigen Doppelblindstudie mit Haloperidol und Placebo verglichen. In diese Studien wurden ca. 850 Patienten eingeschlossen, die die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-I-Störung erfüllten und eine akute manische oder gemischte Episode mit oder ohne psychotische Symptome hatten. Zu Beginn der Studien hatten 49,7 %, 34,7 % bzw. 34,9 % der Patienten psychotische Symptome. Die Wirksamkeit wurde anhand der Mania Rating Scale (MRS) bewertet. Die CGI-S-Skala (Clinical Global Impression Severity Scale) diente in diesen Studien entweder als koprimäre oder als wichtigste sekundäre Wirksamkeitsvariable. Die Behandlung mit Ziprasidon (40–80 mg zweimal täglich, durchschnittliche Tagesdosis 120 mg) führte beim letzten Studientermin (nach 3 Wochen) zu einer gegenüber Placebo statistisch signifikanten Verbesserung sowohl der MRS-Scores als auch der CGI-S-Scores. In der 12-wöchigen Studie bewirkte die Behandlung mit Haloperidol (durchschnittliche Tagesdosis 16 mg) im Vergleich zu Ziprasidon (durchschnittliche Tagesdosis 121 mg) eine signifikant stärkere Reduktion der MRS-Scores. Ziprasidon zeigte in Bezug auf den Anteil der Patienten, die von Woche 3 bis Woche 12 kontinuierlich auf die Behandlung ansprachen, eine mit Haloperidol vergleichbare Wirksamkeit.

Die Wirksamkeit von Ziprasidon bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit Bipolar-I-Störung wurde in einer vierwöchigen, placebokontrollierten Studie (n = 237) mit stationären und ambulanten Patienten geprüft, die die DSM-IV-Kriterien einer Bipolar-I-Störung mit einer manischen oder gemischten Episode mit oder ohne psychotische Symptome erfüllten und die einen Ausgangs-Y-MRS-Wert  $\geq 17$  aufwiesen. In dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde flexibel dosiertes, orales Ziprasidon (Tagesdosis 80 bis 160 mg/Tag in zwei getrennten Dosen zu 40 bis 80 mg bei Patienten mit  $\geq 45$  kg Gewicht und 40 bis 80 mg/Tag in zwei getrennten Dosen zu 20 bis 40 mg

bei Patienten mit  $< 45$  kg Gewicht) mit Placebo verglichen. Am 1. Tag wurde Ziprasidon als Einzeldosis von 20 mg verabreicht und die Dosis anschließend im Laufe von 1 bis 2 Wochen auf eine in zwei Teildosen verabreichte Zieldosis von 120 bis 160 mg/Tag bei Patienten mit  $\geq 45$  kg bzw. 60 bis 80 mg/Tag bei Patienten mit  $< 45$  kg Körpergewicht auf titriert. Eine asymmetrische Dosierung mit morgendlichen Dosen, die um 20 bzw. 40 mg unter den abendlichen Dosierungen lagen, war zulässig. Ziprasidon war der Behandlung mit Placebo im Hinblick auf die Veränderung des Y-MRS-Gesamtwert zwischen Baseline und Woche 4 überlegen. Die mittleren Tagesdosen betrugen in dieser klinischen Studie 119 mg bei den Patienten mit  $\geq 45$  kg und 69 mg bei den Patienten mit  $< 45$  kg Körpergewicht.

## 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-Störung erhielten orales Ziprasidon über einen Zeitraum von mindestens 180 Tagen.

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

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 wieder auftretender 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 vor.

### Biotransformation und Elimination:

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

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

Ziprasidon wird nach oraler Anwendung extensiv metabolisiert. Nur eine geringe Menge wird unverändert über den Urin ( $< 1$  %) oder die Faeces ( $< 4$  %) ausgeschieden. Die Metabolisierung von Ziprasidon erfolgt vermutlich über drei Hauptstoffwechselwege. Dabei entstehen vier Hauptmetabolite, die in den Blutkreislauf gelangen: Benisothiazolpiperazin-(BITP)-Sulfoxid, BITP-Sulphon, 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

# Ziprasidon PUREN 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg Hartkapseln



oxidative Metabolisierung von Ziprasidon katalysiert, wobei eine geringfügige Beteiligung von CYP1A2 möglich ist.

Ziprasidon, S-Methyl-dihydroziprasidon als auch Ziprasidonsulfoxid zeigten *in vitro* Eigenschaften, die auf eine QTc-verlängernde Wirkung hindeuten.

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

## Spezielle Patientengruppen

Pharmakokinetische Screening-Untersuchungen von Patienten ergab keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

Es wurden keine klinisch signifikanten alters- oder geschlechtsbedingten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Ziprasidon beobachtet. Die Pharmakokinetik von Ziprasidon bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren war nach Korrektur für das Körpergewicht mit der bei erwachsenen Patienten vergleichbar.

Bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen wurde kein progressiver Anstieg der Ziprasidonexposition verzeichnet, was im Einklang damit steht, dass die renale Clearance nur sehr wenig zur Gesamtclearance beiträgt. Die Exposition nach oraler Anwendung von 20 mg zweimal täglich für 7 Tage bei Patienten mit leichter (Kreatinin-clearance 30 bis 60 ml/min), moderater (Kreatinin-clearance 10 bis 29 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (dialysepflichtig) betrug 146 %, 87 % und 75 % der Exposition bei gesunden Personen (Kreatinin-clearance > 70 ml/min). Es ist nicht bekannt, ob die Serumkonzentrationen der Metaboliten bei diesen Patienten erhöht sind.

Bei leichter bis moderater Einschränkung der Leberfunktion (Child Pugh A oder B), verursacht durch Zirrhose, waren die Plasmakonzentrationen nach oraler Anwendung 30 % höher und die terminale Halbwertszeit etwa 2 Stunden länger als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Über die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Serumkonzentrationen der Metabolite liegen keine Kenntnisse 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

an Ratten und Kaninchen zeigte Ziprasidon keine Hinweise auf Teratogenität. Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität und reduziertes Geburtsgewicht wurden unter Dosen beobachtet, die bei den Muttertieren toxische Effekte, wie beispielsweise eine verminderte Gewichtszunahme, verursachten. Bei Plasmakonzentrationen im Muttertier, die hochgerechnet etwa mit den Maximalkonzentrationen beim Menschen nach therapeutischer Dosierung vergleichbar waren, war die perinatale Sterblichkeit erhöht und die funktionelle Entwicklung der Jungen verzögert.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Ethylcellulose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Kapselhülle:

Ziprasidon PUREN 20 mg, 40 mg und 80 mg Hartkapseln

Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin (E132)  
Natriumdodecylsulfat

Ziprasidon PUREN 60 mg Hartkapseln

Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Natriumdodecylsulfat

#### Drucktinte:

Schellack  
Propylenglycol  
Kaliumhydroxid  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ziprasidon PUREN ist erhältlich in Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 30 und 100 Hartkapseln.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG  
Willy-Brandt-Allee 2  
81829 München  
Telefon: 089-558909-0  
Telefax: 089-558909-240

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

95721.00.00  
95722.00.00  
95723.00.00  
95724.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
31. Mai 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 08. August 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

08.2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.