



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZELDOX® 20 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Ziprasidonmesilat entsprechend 20 mg Ziprasidon. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Injektionslösung 20 mg Ziprasidon.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (20 mg) Natrium pro Einzeldosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes bis weißliches Pulver
Klares, farbloses Lösungsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziprasidon Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung wird angewendet zur schnellen Beherrschung von Erregungszuständen bei Patienten mit Schizophrenie für die Dauer von bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen, wenn eine orale Behandlung nicht angezeigt ist.

Sobald dies klinisch vertretbar ist, muss die Behandlung mit Ziprasidon Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung beendet und eine orale Ziprasidon-Therapie eingeleitet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nur zur intramuskulären Anwendung.

Eine intravenöse Verabreichung muss vermieden werden.

Die intramuskuläre Darreichungsform darf nur bei Patienten angewendet werden, bei denen eine orale Behandlung nicht angezeigt ist.

Erwachsene

Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg, nach Bedarf bis zu einer Maximaldosis von 40 mg täglich. Dosen von 10 mg können alle 2 Stunden angewendet werden. Bei manchen Patienten kann eine Anfangsdosis von 20 mg erforderlich sein; eine weitere Dosis von 10 mg kann dann nach 4 Stunden gegeben werden. Danach können Dosen von 10 mg alle 2 Stunden bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg gegeben werden. Die intramuskuläre Anwendung von Ziprasidon über mehr als 3 aufeinanderfolgende Tage wurde nicht untersucht.

Sofern eine Langzeittherapie angezeigt ist, muss die intramuskuläre Therapie so bald wie möglich auf die oralen Ziprasidonhydrochlorid-Hartkapseln (bis zu 80 mg zweimal täglich) umgestellt werden.

Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung mit der intramuskulären Behandlung älterer Patienten (> 65 Jahre) ist begrenzt. Die intramuskuläre Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die intramuskuläre Injektion von Ziprasidon mit Vorsicht angewendet werden (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).

Anleitung zur Rekonstitution siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte QT-Intervall-Verlängerung. Angeborenes QT-Syndrom. Kürzlich vorangegangener akuter Myokardinfarkt. Nichtkompensierte 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, Arsenitoxid, 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Herzkrankungen 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_c-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 einer intramuskulären Injektion von Ziprasidon wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Ältere Patienten wurden nicht in ausreichender Zahl in die klinischen Studien eingeschlossen. Somit können keine Empfehlungen bezüglich der Dosierung gegeben und die intramuskuläre Behandlung bei diesen Patienten nicht empfohlen werden.

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 Arzneimittelexanthem 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.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wurden nicht in ausreichender Zahl in die klinischen Studien eingeschlossen. Somit wurde die sichere Anwendung der intramuskulären Form nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.3).

Blutdruck

Schwindelgefühl, Tachykardie und orthostatische Dysregulation sind nicht ungewöhnlich bei Patienten nach intramuskulärer Anwendung von Ziprasidon. Einzelfälle von erhöhtem Blutdruck wurden ebenfalls berichtet. Vorsicht ist angezeigt, besonders bei ambulanten Patienten.

Tardive Dyskinesie

Es besteht die Möglichkeit, dass Ziprasidon nach Langzeitbehandlung Spätdyskinesien oder andere tardive extrapyramidale Syndrome auslöst. Wenn Anzeichen einer Spätdyskinesie auftreten, muss eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Ziprasidon in Erwägung gezogen werden.

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 Zi-

ZELDOX® 20 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung



prasadon mit Vorsicht eingesetzt 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 aufweisen. Zur Abschätzung einer genauen Größe des Risikopotenzials reichen die Daten jedoch nicht aus. Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

Zeldox 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

Bei der Verwendung von Antipsychotika, einschließlich Ziprasidon, wurden Fälle von Priapismus berichtet. Diese Nebenwirkung scheint wie bei anderen psychotropen Substanzen nicht abhängig von der Dosis zu sein und steht nicht in Zusammenhang mit der Dauer der Behandlung.

Sterblichkeitsberichte nach Markteinführung

Wie bei anderen intramuskulär verabreichten Antipsychotika wurden auch bei der intramuskulären Anwendung von Ziprasidon Todesfälle berichtet, hauptsächlich bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren. Obwohl bisher kein Kausalzusammenhang belegt ist, ist Ziprasidon intramuskulär mit Vorsicht anzuwenden.

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, Serindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).

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

Alle Interaktionsstudien wurden mit oralem Ziprasidon durchgeführt.

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.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ziprasidon

Der CYP3A4-Hemmstoff Ketoconazol (400 mg/Tag) 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 keine Dosisanpassung notwendig ist.

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 trat bei der therapeutischen Anwendung von Ziprasidon in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie den SSRI vorübergehend das so genannte Serotonin-Syndrom auf (siehe Abschnitt 4.8). Kennzeichen dieses 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 Propafenolol (zwei Wirkstoffe mit hoher Plasmaproteinbindung) nicht verändert. Ebenso wenig veränderte Ziprasidon die Bindung dieser Wirkstoffe im menschlichen Plasma. Daher ist die Wahrscheinlichkeit einer Arzneimittel-Interaktion von Ziprasidon durch Verdrängungsreaktionen eher unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien mit Ziprasidon 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. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen geeigneten Konzeptionsschutz vornehmen. Da die Erfahrung bei Menschen begrenzt ist, darf Ziprasidon in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter größer ist als das potenzielle Risiko für den Fötus.

Antipsychotika-Klasseneffekt

Neugeborene, die während des 3. Trimesters der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Ziprasidon) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome 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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ziprasidon in die Muttermilch übergeht. Patientinnen dürfen nicht stillen, wenn sie Ziprasidon erhalten. Falls die Behandlung unumgänglich ist, muss abgestillt werden.

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

Ziprasidon intramuskulär

Die Tabelle 1 auf enthält Nebenwirkungen mit wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang mit Ziprasidon aus Phase-II- und -III-Studien. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Sedierung, Schwindelgefühl, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Somnolenz.

Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung sind in der Tabelle kursiv und mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgelistet.

Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt: 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).

Die in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen können auch im Zusammenhang mit der Grunderkrankung und/oder einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Medikamenten in Zusammenhang stehen.

Als häufigste kardiovaskuläre Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien mit fixer Dosierung von intramuskulär angewendetem Ziprasidon berichtet: Schwindelgefühl (10 mg: 11 %; 20 mg: 12 %), Tachykardie (10 mg: 4 %; 20 mg: 4 %), Schwindelgefühl infolge orthostatischer Hypotonie (10 mg: 2 %; 20 mg: 2 %), orthostatische Hypotonie (20 mg: 5 %) und Hypotonie (10 mg: 2 %).

In Studien vor der Markteinführung mit fixer Ziprasidon i.m.-Dosierung wurde bei 2,2 % der Patienten, die 10 mg erhielten, ein erhöhter Blutdruck und Bluthochdruck beobachtet. Bei den Patienten, die 20 mg erhielten, wurde bei 2,8 % ein erhöhter Blutdruck beobachtet.

Ziprasidon Kapseln

Orales Ziprasidon wurde in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) bei ca. 6.500 Personen angewendet. Die häufigsten Nebenwirkungen bei schizophrenen Patienten waren in klinischen Studien Sedierung und Akathisie. Bei Patienten mit bipolarer Manie waren die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien Sedierung, Akathisie, extrapyramidale Störungen und Schwindelgefühl.

Die Tabelle 2 enthält Nebenwirkungen mit wahrscheinlichem oder möglichem Zusammenhang mit Ziprasidon, die in Kurzzeitstudien sowohl über 4 bis 6 Wochen mit fixer Dosierung bei schizophrenen Patienten als auch in Kurzzeitstudien über 3 Wochen mit flexibler Dosierung bei Patienten mit bipolarer Manie häufiger als bei Placebo auftraten. Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung sind in der Tabelle kursiv und mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgelistet.

Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt: 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).

Die in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen können auch im Zusammenhang mit der Grunderkrankung und/oder einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Medikamenten in Zusammenhang stehen.

In Kurz- und Langzeitstudien mit Ziprasidon zur Behandlung von schizophrenen Patienten

Tabelle 1

Organsystem Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
gelegentlich	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	
gelegentlich	Agitiertheit, asoziales Verhalten, psychotische Störungen, Schlaflosigkeit, Tics
nicht bekannt	Manie/Hypomanie
Erkrankungen des Nervensystems	
häufig	Akathisie, Schwindelgefühl, Dystonie, Kopfschmerzen, Sedierung, Somnolenz, extrapyramidale Symptome*
gelegentlich	Zahnradphänomen, Schwindelgefühl infolge orthostatischer Hypotonie, Dysarthrie, Dyskinesie, Apraxie, Parkinsonismus, Tremor
nicht bekannt	Malignes Neuroleptisches Syndrom, Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.5), Gesichtasymmetrie
Herzerkrankungen	
gelegentlich	Bradykardie, Tachykardie
nicht bekannt	Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
gelegentlich	Schwindel
Gefäßerkrankungen	
häufig	Hypertonie, Hypotonie
gelegentlich	Hitzegefühl, orthostatische Hypotonie
nicht bekannt	Synkope, Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
gelegentlich	Laryngospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
häufig	Übelkeit, Erbrechen
gelegentlich	Obstipation, Diarrhoe, weicher Stuhl, trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
gelegentlich	Hyperhidrose
nicht bekannt	Überempfindlichkeit, Angioödem, Arzneimittellexanther mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
häufig	muskuloskelettale Rigidität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
selten	Harninkontinenz, Dysurie
nicht bekannt	Enuresis
Erkrankungen des Immunsystems	
nicht bekannt	<i>anaphylaktische Reaktionen</i>
Leber- und Gallenerkrankungen	
gelegentlich	Leberenzymhöhung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
häufig	Asthenie, Erschöpfung, Brennen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
gelegentlich	Drogenentzugssymptome, grippeähnliche Beschwerden, unangenehmes Gefühl an der Injektionsstelle, Reizungen an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
gelegentlich	Blutdruckabfall, Erhöhung der Leberwerte
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
nicht bekannt	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

* Die Häufigkeit wurde in 3 offenen, kontrollierten klinischen Studien nach der Markteinführung ermittelt.

ZELDOX® 20 mg/ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung


Tabelle 2

Organsystem Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
selten	Rhinitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
gelegentlich	gesteigerter Appetit
selten	Hypokalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	
häufig	Unruhe
gelegentlich	Agitiertheit, Angst, Engegefühl im Hals, Alpträume
selten	Panikattacken, depressive Verstimmung, Bradyphrenie, flacher Affekt, Anorgasmie
nicht bekannt	Schlaflosigkeit, Manie/Hypomanie
Erkrankungen des Nervensystems	
häufig	Dystonie, Akathisie, extrapyramidale Störungen, Parkinsonismus (einschließlich Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie), Tremor, Schwindelgefühl, Sedierung, Somnolenz, Kopfschmerzen
gelegentlich	generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, Spätdyskinesien, Früh-dyskinesien, Sabbern, Ataxie, Dysarthrie, okulogyre Krise, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypersomnie, Hypästhesie, Parästhesie, Lethargie
selten	Torticollis, Parese, Akinesie, erhöhter Muskeltonus, Syndrom der ruhelosen Beine
nicht bekannt	Malignes Neuroleptisches Syndrom, Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.5), Gesichtsasymmetrie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
selten	Lymphopenie, Eosinophilie
Herzerkrankungen	
gelegentlich	Palpitationen, Tachykardie
selten	Verlängerung des QT _c -Intervalls im EKG
nicht bekannt	Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	
häufig	verschwommenes Sehen
gelegentlich	Photophobie
selten	Amblyopie, Sehstörungen, Augenjucken, trockene Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
gelegentlich	Schwindel, Tinnitus
selten	Ohrenschmerzen
Gefäßerkrankungen	
gelegentlich	hypertensive Krise, Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hypotonie
selten	systolische Hypertonie, diastolische Hypertonie, Blutdruckschwankungen
nicht bekannt	Synkope, Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
gelegentlich	Dyspnoe, Halsschmerzen
selten	Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
häufig	Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Speichelfluss
gelegentlich	Diarrhoe, Dysphagie, Gastritis, Magen-Darm-Beschwerden, Zungenschwellung, Gefühl einer dicken Zunge, Flatulenz
selten	gastroösophagealer Reflux, dünner Stuhl

Fortsetzung auf Seite 5

ten und Patienten mit bipolarer Manie 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 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 Ableitungen von placebobehandelten 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 placebobehandelten Patienten beobachtet. Eine Verlängerung des QT_c-Intervalls auf mehr als 500 Millisekunden trat bei 3 von insgesamt 3.266 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 Manie beobachtet.

In Langzeitstudien zur Erhaltungstherapie wurden bei schizophrenen Patienten gelegentlich 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.

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/QT_c-Verlängerung von 446 Millisekunden (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.

Fortsetzung Tabelle 2

Organsystem Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
gelegentlich	Urtikaria, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Akne
selten	Psoriasis, allergische Dermatitis, Alopezie, Gesichtsschwellung, Erythem, papulöser Ausschlag, Hautreizungen
nicht bekannt	Überempfindlichkeit, Angioödem, Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
häufig	muskuloskelettale Rigidität
gelegentlich	muskuloskelettale Beschwerden, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Gelenksteifigkeit
selten	Trismus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
selten	Harninkontinenz, Dysurie
nicht bekannt	Enuresis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
selten	erektile Dysfunktion, gesteigerte Erektionen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie
nicht bekannt	Priapismus
Erkrankungen des Immunsystems	
nicht bekannt	<i>anaphylaktische Reaktionen</i>
Leber- und Gallenerkrankungen	
gelegentlich	Leberenzymserhöhung
selten	pathologischer Leberfunktionstest
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
häufig	Asthenie, Müdigkeit
gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, Störung des Gangbildes, Schmerzen, Durst
selten	Fieber, Hitzegefühl
Untersuchungen	
selten	Anstieg der Lactatdehydrogenase (LDH)

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Indolderivate
 ATC-Code: N05AE04

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.

Weitere Informationen aus klinischen Studien

In klinischen Studien wurden die Sicherheit und Verträglichkeit der intramuskulären Anwendung mit anschließender oraler Therapie nachgewiesen.

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 aller Ursachen, was hauptsächlich auf Unterschiede bei den Krankenhauseinweisungen wegen psychiatrischer Ursachen zurückzuführen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Ziprasidon nach intramuskulärer Anwendung beträgt 100 %. Nach intramuskulären Einzeldosen werden maximale Serumspiegel typischerweise etwa 30 bis 60 Minuten nach Applikation erreicht. Die Substanzbelastung nimmt dosisabhängig zu und nach 3-tägiger intramuskulärer Anwendung wird nur noch eine geringe Akkumulation beobachtet.

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 am 3. Tag der Medikation lag zwischen 8 und 10 Stunden. Die mittlere terminale Halbwertszeit von Ziprasidon nach intravenöser Anwendung beträgt 6 Stunden. Die mittlere Ziprasidon-Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 5 ml/min/kg. Etwa 20 % der Dosis werden über den Urin, etwa 66 % über die Fäzes ausgeschieden.

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

ZELDOX® 20 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung



sidonsulfoxid Effekte, die auf eine QT_c-verlängernde Wirkung hindeuten könnten. Die Elimination von S-Methyl-dihydroziprasidon erfolgt im Wesentlichen über die Fäzes durch biliäre Sekretion und zu einem geringeren Anteil über einen durch CYP3A4 katalysierten Metabolismus. Ziprasidonsulfoxid wird mittels renaler Sekretion und sekundärer Verstoffwechselung durch CYP-3A4 ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

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

Es wurden keine klinisch bedeutsamen alters- oder geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Pharmakokinetik nach oraler Anwendung beobachtet.

In Übereinstimmung mit der Tatsache, dass die renale Clearance nur sehr wenig zur Gesamtklärance 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 von oral verabreichten Ziprasidon, 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 ein reduziertes Geburtsgewicht wurden unter Dosen 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 Dosen beim Menschen auftreten, kam es zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit und verzögerter funktioneller Entwicklung der Nachkommen.

Aus den Studien mit parenteral angewendetem Ziprasidon ergaben sich keine negativen Befunde, die für die klinische Anwendung von Relevanz wären.

In einer Teratogenitätsstudie mit dem Hilfsstoff Heptakis-O-(4-sulfoethyl) cyclomaltoheptaose, Heptanatriumsalz (SBECD) an Kaninchen wurden Abweichungen der Skelettbildung, jedoch keine Missbildungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Heptakis-O-(4-sulfoethyl) cyclomaltoheptaose, Heptanatriumsalz
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit dem in Abschnitt 6.6 aufgeführten Wasser für Injektionszwecke, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei bis zu 25 °C und für 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Typ-I-Flintglas mit Pulver (Ziprasidonmesilat). Die Durchstechflaschen sind mit einem Butyl-Lyophilisierungsgummistopfen und Flip-off-Kappen aus Aluminium verschlossen.

Ampullen aus Typ-I-Flintglas mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke).

Packungsgröße: Packung mit 1 Durchstechflasche und 1 Ampulle **[N1]**.

6.6 Handhabung des Produkts sowie besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung eines gebrauchten Arzneimittels bzw. von Abfallmaterial eines solchen Arzneimittels

Der Inhalt der Durchstechflasche (Pulver) muss durch Zugabe von 1,2 ml des beigefügten Wassers für Injektionszwecke (Lösungsmittel) und anschließendes Schütteln bis zur vollständigen Lösung auf eine Konzentration von 20 mg Ziprasidon pro ml rekonstituiert werden. Es dürfen nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, verwendet werden. Aus jeder Durchstechflasche darf nur eine Dosis (0,5 ml entsprechend 10 mg Ziprasidon oder 1 ml entsprechend 20 mg Ziprasidon) entnommen und der Rest muss verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

Mitvertreiber

PHARMACIA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

53092.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. April 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt