Zeldox 40 mg-Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 40 mg Ziprasidon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 40 mg Kapsel enthält 87,83 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapseln.

20 mg: Blau/weiße Hartkapseln der Größe 4 mit den Kennzeichnungen „Pfizer“ und „ZDX 20“.

40 mg: Blaue Hartkapseln der Größe 4 mit den Kennzeichnungen „Pfizer“ und „ZDX 40“.

60 mg: Weiße Hartkapseln der Größe 3 mit den Kennzeichnungen „Pfizer“ und „ZDX 60“.

80 mg: Blau/weiße Hartkapseln der Größe 2 mit den Kennzeichnungen „Pfizer“ und „ZDX 80“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziprasidon ist indiziert zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen.

Ziprasidon ist indiziert zur Behandlung von manischen oder gemischten Episoden mittleren Schweregrades im Rahmen von bipolaren Störungen bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren (die Prävention von Episoden bipolarer Störungen wurde nicht nachgewiesen - siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

Die Höchstdosis darf auf keinen Fall überschritten werden, da Sicherheit und Unbedenklichkeit von Dosen über 160 mg täglich nicht nachgewiesen wurden und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls verbunden ist (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

In der Langzeittherapie von Schizophreniepatienten muss Ziprasidon in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden; in vielen Fällen kann bereits eine Dosis von 2-mal täglich 20 mg ausreichend sein.

Ältere Patienten

Eine niedrigere Anfangsdosis ist normalerweise nicht notwendig, sollte aber bei Patienten ab 65 Jahren, in Erwägung gezogen werden, wenn klinische Umstände das erfordern.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz soll eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bipolare Störung

Die empfohlene Dosis in der akuten Therapie der bipolaren Störung bei pädiatrischen Patienten (10 – 17 Jahre) beträgt 20 mg als Einzeldosis am 1. Tag, zusammen mit Nahrung. Anschließend sollte Ziprasidon in zwei geteilten Gaben zusammen mit Nahrung verabreicht werden, wobei die Zieldosis über 1 – 2 Wochen bis zu insgesamt 120 – 160 mg täglich bei Patienten ≥45 kg bzw. 60 – 80 mg täglich bei Patienten <45 kg titriert werden soll. Die Folgedosis muss abhängig vom klinischen Zustand des Patienten angepasst werden, und zwar im Bereich zwischen 80 und 160 mg täglich bei Patienten ≥45 kg und zwischen 40 und 80 mg täglich bei Patienten <45 kg. Eine ungleiche Dosierung mit um 20 mg oder 40 mg niedrigeren Morgen- als Abenddosen war in der klinischen Studie erlaubt (siehe Abschnitt 4.4, 5.1 und 5.2).

Es ist von besonderer Wichtigkeit, dass die vom Körpergewicht abhängige Maximaldosis nicht überschritten wird, da das Sicherheitsprofil bei höheren als den Maximaldosen (160 mg täglich bei Patienten ≥45 kg und 80 mg täglich bei Patienten <45 kg) nicht bestätigt wurde und Ziprasidon mit einer dosisbezogenen Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert wird (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Schizophrenie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziprasidon bei pädiatrischen Patienten mit Schizophrenie wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

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. Dekompensierte Herzinsuffizienz. Herzrhythmusstörungen, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA

oder III behandelt werden.
Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (Siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Anamnese einschließlich Auswertung der Familienanamnese muss erstellt und eine körperliche Untersuchung vorgenommen werden, um die Patienten, bei denen eine Ziprasidon-Behandlung nicht zu empfehlen ist, identifizieren zu können (siehe Abschnitt 4.3).

QT-Intervall

Ziprasidon verursacht eine leichte bis mäßige dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).
Ziprasidon darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie ist Vorsicht geboten. Elektrolytstörungen wie Hypokalämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko des Auftretens maligner Arrhythmien und sollten vor Beginn einer Ziprasidon-Behandlung korrigiert werden. Bei Patienten mit stabilen Herzerkrankungen soll vor Behandlungsbeginn eine EKG-Untersuchung in Erwägung gezogen werden. Bei Auftreten kardialer Symptome wie Palpitationen, Vertigo, Synkopen oder Krampfanfälle muss die Möglichkeit maligner kardialer Arrhythmien in Erwägung gezogen und eine Herzuntersuchung einschließlich EKG durchgeführt werden. Ist das QTc-Intervall >500 msec, wird ein Behandlungsabbruch empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).
Seit der Markteinführung wurde über seltene Fälle von Torsade de pointes bei mit Ziprasidon behandelten Patienten berichtet, die multiple Risikofaktoren für das Auftreten solcher Ereignisse hatten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziprasidon in der Behandlung der Schizophrenie wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

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

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Von Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) wurde im Zusammenhang mit der Verabreichung von Ziprasidon berichtet. Das DRESS-Syndrom besteht aus einer Kombination von drei oder mehreren der folgenden Symptome: Hautreaktionen (wie Hautausschlag oder exfoliative Dermatitis), Eosinophilie, Fieber, Lymphadenopathie und einer oder mehrerer systemischer Komplikationen wie Hepatitis, Nephritis, Pneumonitis, Myokarditis oder Perikarditis.
Von anderen schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen, wie dem Stevens-Johnson-Syndrom, wurde im Zusammenhang mit der Verabreichung von Ziprasidon berichtet.
Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen können manchmal tödlich verlaufen. Setzen Sie Ziprasidon ab, wenn schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen auftreten.

Tardive Dyskinesie

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

Krampfanfälle

Vorsicht ist angezeigt bei der Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor. Ziprasidon muss daher bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Lactosehaltige Arzneimittel

Da die Hartkapseln Lactose enthalten (siehe Abschnitt 6.1), sollten Patienten mit dem seltenen, erblichen Krankheitsbild einer Galactose-Intoleranz, eines Lapp-Lactase-Mangels oder einer gestörten Glucose-/ Galactoseresorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse bei Demenz-Patienten

In randomisierten, plazebokontrollierten Studien mit einigen atypischen Neuroleptika wurde bei Patienten mit Demenz ein etwa dreifaches Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus dieses erhöhten Risikos ist nicht bekannt. Für andere Neuroleptika und andere Patientenpopulationen kann ein erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Zeldox muss bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

Erhöhte Mortalität bei älteren Personen mit Demenz
Daten aus zwei umfangreichen Beobachtungsstudien zeigen, dass ältere Personen mit Demenz, die mit Neuroleptika behandelt werden, im Vergleich zu unbehandelten Personen ein geringfügig erhöhtes Mortalitätsrisiko haben. Die Daten reichen nicht aus, um das exakte Ausmaß dieses Risikos dezidiert abschätzen zu können und die Ursache für das erhöhte Risiko ist unbekannt.
Zeldox ist nicht zugelassen für die Behandlung von demenzbedingten Verhaltensstörungen.
Venöse Thromboembolien
Unter einer Behandlung mit Neuroleptika wurden Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) berichtet. Da Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten vor und während der Behandlung mit Ziprasidon alle möglichen Risikofaktoren für VTE identifiziert und präventive Maßnahmen getroffen werden.
Priapismus
Unter Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Ziprasidon, wurden Fälle von Priapismus berichtet. Wie bei anderen Antipsychotika war diese Nebenwirkung weder dosisabhängig noch zeigte sie eine Korrelation mit der Behandlungsdauer.
Hyperprolaktinämie
Wie andere Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten kann Ziprasidon die Prolaktinspiegel erhöhen. Bei Substanzen, die das Prolaktin erhöhen, liegen Berichte über Störungen wie Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Gynäkomastie und Impotenz vor. Wenn eine lang andauernde Hyperprolaktinämie mit Hypogonadismus einhergeht, kann es zu einer verminderten Knochendichte kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Ziprasidon und anderen das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt. Ein additiver Effekt von Ziprasidon und derartigen Substanzen kann nicht ausgeschlossen werden, daher darf Ziprasidon nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.3).
Es wurden keine Studien zu Interaktionen zwischen Ziprasidon und anderen Arzneimitteln an Kindern durchgeführt.
Zentralnervös wirksame Arzneimittel/Alkohol
Angesichts der primär zentralnervösen Wirkung von Ziprasidon ist Vorsicht geboten bei der Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln und Alkohol.
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 ausgeprägte Hemmung der CYP2D6. In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Ziprasidon ein mäßiger 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 Verabreichung von Ziprasidon verursachte keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Östrogen- (Ethinylestradiol, ein CYP3A4-Substrat) oder Progesteronderivaten.
Lithium: Die gleichzeitige Verabreichung von Ziprasidon hatte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Lithium.
Da Ziprasidon und Lithium mit Veränderungen der kardialen Reizleitung in Zusammenhang stehen, kann die gleichzeitige Anwendung mit dem Risiko pharmakodynamischer Interaktionen, einschließlich Herzrhythmusstörungen, verbunden sein. In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Kombination von Ziprasidon und Lithium in Vergleich zu Lithium allein jedoch kein erhöhtes klinisches Risiko.
Es gibt nur begrenzte Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit dem Stimmungsstabilisator Carbamazepin.
Eine pharmakokinetische Interaktion von Ziprasidon mit Valproat ist unwahrscheinlich, da die zwei Substanzen keine gemeinsamen Stoffwechselwege aufweisen. In einer Patientenstudie zeigte sich, dass die mittleren Konzentrationen von Valproat bei gleichzeitiger Anwendung von Ziprasidon und Valproat verglichen mit Valproat und Placebo innerhalb des therapeutischen Bereichs lagen.
Einfluss anderer Arzneimittel auf Ziprasidon
Der CYP3A4 Hemmstoff Ketoconazol (400 mg/Tag) erhöhte die Serumkonzentration von Ziprasidon um <40%. Die Serumspiegel von S-Methyldihydroziprasidon und Ziprasidonsulphoxid waren gegenüber der erwarteten T_{max} von Ziprasidon um 55% bzw. 8% erhöht. Es wurde keine zusätzliche Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Pharmakokinetik bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A4 Hemmstoffen von klinischer Bedeutung sind, daher ist keine Dosisanpassung erforderlich. In-vitro-Daten zeigen, dass Ziprasidon ein P-Glykoprotein- (P-gp-) Substrat ist. Die In-vivo-Relevanz ist unbekannt, jedoch könnte es durch eine gleichzeitige Verabreichung mit bekannten P-gp-Inhibitoren wie Verapamil, Makrolidantibiotika, Chinidin, Itraconazol und Ritonavir zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Ziprasidon kommen. Eine gleichzeitige Anwendung mit P-gp-Induktoren wie Rifampin und Johanniskraut könnte eine Verringerung der Ziprasidon-Konzentrationen verursachen. Dies sollte berück-

sichtigt werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung in Erwägung gezogen wird.
Bei gleichzeitiger Behandlung mit zweimal täglich 200 mg Carbamazepin über 21 Tage verringerte sich die Ziprasidon-Exposition um rund 35%.
Antazida: Die wiederholte Gabe von aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida oder Cimetidin führte zu keiner klinisch signifikanten Beeinflussung der Pharmakokinetik von Ziprasidon nach Nahrungsaufnahme.
Serotonerge Arzneimittel
In Einzelfällen wurde von einem Serotonin-Syndrom berichtet, das in zeitlichem Zusammenhang mit dem gleichzeitigen therapeutischen Einsatz von Ziprasidon mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie z.B. SSRIs (siehe Abschnitt 4.8) auftrat. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können Verwirrung, Agitation, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonie und Diarrhoe beinhalten.
Proteinbindung
Ziprasidon weist eine hohe Plasmaproteinbindung auf. Weder wurde die In-vitro-Plasmaproteinbindung von Ziprasidon durch Warfarin bzw. Propranolol, zwei Arzneimittel mit hoher Proteinbindung, beeinflusst, noch veränderte Ziprasidon die Bindung dieser Arzneimittel im menschlichen Plasma. Daher ist mit Ziprasidon das Potenzial für Arzneimittelinteraktionen durch Verdrängung unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung bei Dosen, die für das Muttertier toxisch waren und/oder zur Sedierung führten. Es gab keine Evidenz für teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).
Schwangerschaft
Es liegen keine Studien an schwangeren Frauen vor. Frauen im gebärfähigen Alter, die Ziprasidon erhalten, sollten darauf hingewiesen werden für ausreichenden Konzeptionsschutz zu sorgen. Da die Erfahrungen beim Menschen begrenzt sind, darf Ziprasidon in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der mögliche Nutzen für die Mutter ist größer als das potenzielle Risiko für den Fötus.
Class Labelling Antipsychotika
Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (einschließlich Ziprasidon) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen. Wenn nicht unbedingt notwendig, sollte Zeldox in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn ein Therapieabbruch während der Schwangerschaft notwendig ist, sollte dies nicht abrupt erfolgen.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Ziprasidon in die Muttermilch übergeht. Patientinnen dürfen nicht stillen, wenn sie Ziprasidon einnehmen. Falls die Behandlung unumgänglich ist, muss abgestillt werden.

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

Da Ziprasidon Somnolenz verursachen kann und dies die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann, müssen Patienten, die ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, auf diesen Umstand entsprechend hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Orales Ziprasidon wurde in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) an etwa 6.500 erwachsenen Personen verabreicht. Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Schizophrenie waren Sedierung und Akathisie. In klinischen Studien bei bipolarer Manie waren die häufigsten Nebenwirkungen Sedierung, Akathisie, extrapyramidale Störungen und Schwindel.
Die folgende Tabelle enthält Nebenwirkungen mit wahrscheinlichem oder möglichem Zusammenhang mit Ziprasidon, die sowohl in Kurzzeitstudien (4 bis 6 Wochen) mit fixer Dosierung bei Schizophrenie als auch in Kurzzeitstudien (3 Wochen) mit flexibler Dosierung bei bipolarer Manie häufiger als unter Plaezebo auftraten. Zusätzliche Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle mit Häufigkeit „nicht bekannt“ kursiv dargestellt.
Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit angeführt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Die unten angeführten Nebenwirkungen können auch mit der Grunderkrankung und/oder einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Arzneimitteln in Zusammenhang stehen.

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, Albträume
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, Schwindel/Benommenheit, Sedierung, Somnolenz, Kopfschmerzen
Gelegentlich	Generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, Spätdyskinesien, Frühdyskinesien, Speichelfluss, Ataxie, Dysarthrie, oculogyrische Krise, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypersomnie, Hypästhäsie, Parästhesie, Lethargie
Selten	Tortikollis, Parese, Akinesie, erhöhter Muskeltonus, Restless legs-Syndrom
Nicht bekannt	Malignes neuroleptisches Syndrom, Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.5), Gesichtsmuskelschwäche
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Lymphopenie, Anstieg der Eosinophilen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Palpitationen, Tachykardie
Selten	Verlängertes QT_c-Intervall im EKG
Nicht bekannt	Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Photophobie
Selten	Amblyopie, Sehstörungen, Juckreiz im Augenbereich, 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	Synkopen, venöse Thromboembolien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Halsschmerzen
Selten	Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Hypersalivation
Gelegentlich	Diarrhoe, Dysphagie, Gastritis, Magen-Darm-Beschwerden, Zungenschwellung, dicke Zunge, Flatulenz
Selten	Gastroösophagealer Reflux, weicher Stuhl
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Urtikaria, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Akne
Selten	Psoriasis, allergische Dermatitis, Alopezie, Gesichtsschwellung, Erythem, papulöser Ausschlag, Hautreizung
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem, , Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Rigidität der Skelettmuskulatur
Gelegentlich	Beschwerden im Bereich der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Gelenksteifigkeit
Selten	Trismus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	Harninkontinenz, Dysurie
Nicht bekannt	Enurese
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Erektile Dysfunktion, verstärkte Erektionen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie

Nicht bekannt	Priapismus
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzyme
Selten	Pathologische Leberfunktionswerte
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie, Müdigkeit
Gelegentlich	Engegefühl im Brustkorb, Störung des Gangbildes, Schmerzen, Durst
Selten	Fieber, Hitzegefühl
Untersuchungen	
Selten	Anstieg der Laktat-Dehydrogenase (LDH)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Nicht bekannt	Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

In klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Ziprasidon bei Schizophrenie und bipolarer Manie kam es gelegentlich - bei weniger als 1% der mit Ziprasidon behandelten Patienten - zu tonisch-klonischen Krampfanfällen und Hypotonie.

Ziprasidon verursacht eine leichte bis mäßige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien bei Schizophrenie wurde ein Anstieg um 30 bis 60 Millisekunden bei 12,3% (976 von 7941) der EKG-Aufzeichnungen von mit Ziprasidon behandelten Patienten und bei 7,5% (73 von 975) der Aufzeichnungen von plazebobehandelten Patienten gesehen. Eine Verlängerung von mehr als 60 Millisekunden wurde bei 1,6% (128/7941) der mit Ziprasidon und bei 1,2% (12/975) der plazebobehandelten Patienten beobachtet. Eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf über 500 Millisekunden trat bei 3 von insgesamt 3266 (0,1%) mit Ziprasidon behandelten Patienten auf und bei 1 von insgesamt 538 Patienten (0,2%) unter Plazebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in klinischen Studien bei bipolarer Manie beobachtet.

In klinischen Langzeitstudien zur Erhaltungstherapie bei Schizophrenie wurden gelegentlich erhöhte Prolaktinspiegel bei Patienten beobachtet, die mit Ziprasidon behandelt wurden; in den meisten Fällen kam es jedoch ohne Therapieabbruch zu einer Normalisierung. Klinische Auswirkungen (wie z. B. Gynäkomastie oder Vergrößerung der Brust) waren selten.

Kinder und Jugendliche mit bipolarer Manie sowie Jugendliche mit Schizophrenie

In einer plazebokontrollierten Studie zu bipolaren Störungen (Altersgruppe: 10 bis 17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (berichtete Häufigkeit über 10%) Sedierung, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Schwindelgefühl. In einer plazebokontrollierten Studie zu Schizophrenie (Altersgruppe: 13 bis 17 Jahre) waren die häufigsten Nebenwirkungen (berichtete Häufigkeit über 10%) Schläfrigkeit und extrapyramidale Störungen. Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei diesen Patienten entsprachen generell jenen bei Erwachsenen mit bipolarer Störung oder Schizophrenie, die mit Ziprasidon behandelt werden.

Ziprasidon wurde in klinischen Studien bei Kindern mit bipolarer Störung oder Schizophrenie ähnlich wie bei der erwachsenen Population mit einer leichten bis mäßigen, dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht. Tonisch-klonische Krampfanfälle und Hypotonie wurden in den plazebokontrollierten klinischen Studien an Kindern mit bipolarer Störung 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit Überdosierungen von Ziprasidon sind begrenzt. Die höchste bestätigte, auf einmal eingenommene Menge von Ziprasidon ist 12.800 mg. In diesem Fall traten extrapyramidale Symptome und ein QTc-Intervall von 446 msec (ohne kardiale Auswirkungen) auf. Generell sind die am häufigsten berichteten Symptome nach einer Überdosierung extrapyramidale Symptome, Somnolenz, Tremor und Angst.

Das mögliche Auftreten von Sedierung, 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- Aufzeichnungen einschließen, um mögliche Arrhythmien zu erkennen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Ziprasidon.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotikum, Indolderivate.
ATC-Code N05AE04.

Ziprasidon hat eine hohe Affinität zu Dopamin-Typ 2 (D_2)-Rezeptoren und eine noch wesentlich höhere Affinität zu Serotonin-Typ 2_A ($5HT_{2A}$)-Rezeptoren. In einer Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) war die Rezeptorblockade 12 Stunden nach einer Einzeldosis von 40 mg für die $5HT_{2A}$-Rezeptoren größer als 80% und für die D_2-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 D_2-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine mäßig ausgeprägte Affinität zu neuronalen Serotonin- und Noradrenalintransportsystemen und eine mäßiggradige Affinität für Histamin-H_1- und $Alpha_1$-Rezeptoren. Ziprasidon zeigt eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinen M_1-Rezeptoren.

Ziprasidon hat sich als Antagonist sowohl an Serotonin Typ 2_A- ($5HT_{2A}$-) als auch an Dopamin Typ 2- (D_2-) 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 über klinische Prüfungen

Schizophrenie

In einer Studie über 52 Wochen zeigte sich Ziprasidon wirksam bei der Aufrechterhaltung einer klinischen Besserung während der Erhaltungstherapie bei Patienten, die am Beginn der Therapie angesprochen hatten; es gab keine eindeutigen Hinweise auf eine dosisabhängige Reaktion in den Ziprasidon-Gruppen. In dieser Studie, die Patienten mit sowohl positiven als auch negativen Symptomen einschloss, konnte die Wirksamkeit von Ziprasidon bei beiden Gruppen gezeigt werden.

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

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

Ergebnisse einer großen Sicherheitsstudie nach der Markteinführung

Nach der Zulassung wurde eine randomisierte Studie mit einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr an 18.239 Patienten mit Schizophrenie durchgeführt, um festzustellen ob der Einfluss von Ziprasidon auf das QTc-Intervall mit einem erhöhten Risiko für nicht-suizidale Mortalität einhergeht. Diese Studie, die unter realen Bedingungen der klinischen Praxis durchgeführt wurde, zeigte keine Differenz zwischen Ziprasidon und Olanzapin hinsichtlich der nicht-suizidalen Gesamtmortalitätsrate (primärer Endpunkt). Die Studie ergab auch keine Differenz hinsichtlich sekundärer Endpunkte wie Gesamtmortalität (alle Ursachen), suizidbedingter und durch plötzlichen Tod bedingter Mortalität; es wurde jedoch eine nicht-signifikante, numerisch höhere Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität in der Ziprasidon-Gruppe beobachtet. Ebenso ergab sich in der Ziprasidon-Gruppe eine statistisch signifikante höhere Inzidenz von Hospitalisierungen insgesamt (alle Ursachen), die vorwiegend auf Unterschiede in der Anzahl psychiatrischer Hospitalisierungen zurückzuführen war.

Bipolare Manie

Die Wirksamkeit von Ziprasidon bei Erwachsenen mit Manie wurde in zwei plazebokontrollierten Doppelblindstudien über 3 Wochen, in denen Ziprasidon mit Plazebo verglichen wurde, und in einer Doppelblindstudie über 12 Wochen mit Ziprasidon versus Haloperidol und Plazebo nachgewiesen. In diese Studien wurden ca. 850 Patienten eingeschlossen, die den DSM-IV-Kriterien einer Bipolar I-Störung mit einer akuten manischen oder gemischten Episode, mit oder ohne psychotische Symptome entsprachen. Psychotische Symptome waren zu Beginn der Studien bei 49,7%, 34,7% bzw. 34,9% der Patienten vorhanden. Die Wirksamkeit wurde anhand der Mania Rating Scale (MRS) bewertet. Die Clinical Global Impression Severity (CGI-S)-Skala wurde in diesen Studien entweder als co-primäre oder als sekundäre Wirksamkeitsvariable herangezogen. Die Behandlung mit Ziprasidon (40 – 80 mg 2-mal täglich, mittlere Tagesdosis 120 mg) ergab im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des MRS-Score und CGI-S-Score beim letzten Untersuchungstermin (3 Wochen). In der 12-wöchigen Studie bewirkte die Behandlung mit Haloperidol (mittlere Tagesdosis 16 mg) eine signifikant höhere Verringerung der MRS-Scores im Vergleich zu Ziprasidon (mittlere Tagesdosis 121 mg). Die Wirksamkeit von Ziprasidon war vergleichbar mit jener von Haloperidol hinsichtlich des Anteils an Patienten, die von Woche 3 bis Woche 12 ein kontinuierliches Ansprechen auf die Behandlung zeigten.

Die Wirksamkeit von Ziprasidon in der Behandlung der Bipolar-I-Störung bei pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) wurde in einer vierwöchigen, plazebokontrollierten Studie bei ambulant oder stationär behandelten

Patienten (n=237) beurteilt, die den DSM-IV-Kriterien für manische oder gemischte Episoden einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale entsprachen und vor Behandlungsbeginn eine Y-MRS-Score ≥17 hatten. In dieser doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurde flexibel dosiertes, orales Ziprasidon [80 – 160 mg täglich (40 – 80 mg zweimal täglich) in zwei geteilten Dosen bei Patienten ≥45 kg; 40 – 80 mg täglich (20 – 40 mg zweimal täglich) bei Patienten <45 kg] mit Placebo verglichen. Ziprasidon wurde am 1. Tag als Einzeldosis von 20 mg verabreicht, und anschließend über 1 – 2 Wochen titriert, wobei die Zieldosis, verabreicht in zwei geteilten Gaben, insgesamt 120 – 160 mg täglich bei Patienten ≥45 kg bzw. 60 – 80 mg täglich bei Patienten <45 kg betrug. Eine ungleiche Dosierung mit um 20 mg oder 40 mg niedrigeren Morgen- als Abenddosen war erlaubt. Ziprasidon zeigte eine Überlegenheit gegenüber Placebo in Bezug auf die Änderung der Y-MRS-Gesamtscores vom Behandlungsbeginn bis zur 4. Woche. In dieser klinischen Studie betrug die durchschnittliche Tagesdosis 119 mg bei Patienten ≥45 kg bzw. 69 mg bei Patienten <45 kg.
Die Sicherheit von Ziprasidon wurde an 267 pädiatrischen Patienten (10 – 17 Jahre), die an klinischen Studien mit Mehrfachdosen zur Behandlung von bipolaren Störungen teilnahmen, beurteilt; insgesamt 82 pädiatrische Patienten mit Bipolar-I-Störung wurden über mindestens 180 Tage mit oralem Ziprasidon behandelt.
In einer vierwöchigen Studie an pädiatrischen Patienten (10 – 17 Jahre) mit bipolarer Manie zeigten sich zwischen Patienten, die mit Ziprasidon, und solchen, die mit Placebo behandelt wurden, keine Unterschiede in der durchschnittlichen Veränderung von Körpergewicht, Nüchtern-Blutzucker, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin oder Triglyzeridspiegeln im Vergleich zum Behandlungsbeginn.
Es gibt keine klinischen, doppelblinden Langzeitstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ziprasidon bei Kindern und Jugendlichen.
Es gibt keine klinischen Langzeitstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Ziprasidon in der Prävention von rezidivierenden manisch/depressiven Symptomen.

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 Proteine gebunden.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit nach oraler Gabe von Ziprasidon beträgt 6,6 Stunden. Ein Steady State stellt sich innerhalb von 1 bis 3 Tagen ein. Die mittlere Ziprasidon-Clearance nach intravenöser Gabe beträgt 5 ml/min/kg. Etwa 20% der Dosis werden über den Urin, etwa 66% über die Fäzes ausgeschieden.
Ziprasidon zeigt eine lineare Kinetik über den gesamten therapeutischen Dosisbereich von 2-mal täglich 40 bis 80 mg bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.
Ziprasidon unterliegt nach oraler Verabreichung 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-Sulphon, Ziprasidon-Sulfoxid und S-Methyl-dihydroziprasidon. Der Anteil von unverändertem Ziprasidon an der Gesamtsubstanz im Serum beträgt ungefähr 44%.
Die Metabolisierung von Ziprasidon erfolgt im Wesentlichen über zwei Wege: Über Reduktion und Methylierung wird S-Methyldihydroziprasidon gebildet. Dies stellt zwei Drittel der Metabolisierung dar, oxidative Metabolisierung macht das andere Drittel aus. In-vitro-Studien mit subzellulärer Fraktionierung menschlicher Leber deuten darauf hin, dass S-Methyldihydroziprasidon in zwei Schritten gebildet wird. Diese Studien zeigen, dass der erste Schritt hauptsächlich durch chemische Reduktion über Glutathion vermittelt wird, sowie durch enzymatische Reduktion über Aldehydoxidase. Der zweite Schritt ist eine durch Thiol S-Methyltransferase vermittelte Methylierung. In-vitro-Studien zeigen, dass CYP3A4 als zentrales P450-Cytochrom die oxidative Metabolisierung von Ziprasidon katalysiert, unter möglicher geringfügiger Beteiligung von CYP1A2.
Bei In-vitro-Untersuchungen zeigen Ziprasidon, S-Methyldihydroziprasidon und Ziprasidonsulfoxid Effekte, die auf eine QTc-verlängernde Wirkung hindeuten könnten. Die Elimination von S-Methyl-dihydroziprasidon erfolgt im Wesentlichen über die Fäzes durch biliäre Sekretion und zu einem geringeren Anteil durch CYP3A4-katalysierten Metabolismus. Ziprasidonsulfoxid wird mittels renaler Sekretion und sekundärer Verstoffwechselung durch CYP3A4 ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Pharmakokinetische Screening-Untersuchungen bei Patienten zeigten keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern.
Es wurden keine klinisch bedeutsamen alters- oder geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet. Die Pharmakokinetik von Ziprasidon bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren entsprach jener bei Erwachsenen nach Korrektur der Unterschiede im Körpergewicht.

Entsprechend dem geringen Anteil der renalen an der allgemeinen Clearance gab es keine progressiven Erhöhungen der Ziprasidon-Exposition bei Patienten mit verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz. Die Exposition bei Patienten mit leichter (Kreatinin Clearance 30 – 60 ml/min), mäßiger (Kreatinin Clearance 10 bis 29 ml/min) und schwerer Funktionseinschränkung (Dialysepatienten) betrug 146%, 87% und 75% der bei Gesunden (Kreatinin Clearance >70 ml/min) nach oraler Gabe von 20 mg 2-mal täglich über sieben Tage festgestellten. 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 Verabreichung 30% höher und die terminale Halbwertszeit etwa 2 Stunden länger als bei gesunden Patienten. Über die Auswirkung einer Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik der Metaboliten liegen keine Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheitspharmakologie zeigen keine besonderen Risiken für den Menschen auf der Basis üblicher Untersuchungen zum pharmakologischen Sicherheitsprofil, zur Genotoxizität und zur Karzinogenität. In Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen zeigte Ziprasidon keine Evidenz für Teratogenität. Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität und reduziertes Geburtsgewicht wurden unter Dosierungen beobachtet, die bei den Muttertieren toxische Effekte, wie beispielsweise eine verminderte Gewichtszunahme, verursachten. Bei Plasmakonzentrationen im Muttertier, extrapoliert vergleichbar mit Maximalkonzentrationen bei therapeutischen Humandosierungen, kam es zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit und verzögerter funktioneller Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Inhalt:
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Magnesiumstearat
Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid (E-171)
Natriumlaurylsulfat (Natriumdodecylsulfat)
Indigotin (E-132, nur bei 20 mg, 40 mg, 80 mg Hartkapseln)
Drucktinte:
Schellack
Wasserfreies Ethanol
Isopropylalkohol
n-Butylalkohol
Propylenglycol
Gereinigtes Wasser
Ammoniumhydroxid
Kaliumhydroxid
Eisenoxid schwarz (E-172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister
Zeldox-Hartkapseln gibt es in Blisterstreifen aus Aluminium PVC/PA mit Aluminiumfolie, in Kartons mit 14, 20, 30, 50, 56, 60 oder 100 Stück.
Fläschchen
Zeldox-Hartkapseln gibt es in HDPE-Fläschchen mit einem zweiteiligen kindersicheren Polypropylen-Schraubverschluss mit 100 Stück und einem Trockenmittel. Bei Verwendung eines Hitzeinduktionssiegels wird kein Trockenmittel beigepackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. Zulassungsnummer

1–24362

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. Februar 2002 / 1. August 2010

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:

Packungen zu 56 Stück.