

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зипсила 20 mg твърди капсули
Зипсила 40 mg твърди капсули
Зипсила 60 mg твърди капсули
Зипсила 80 mg твърди капсули

Zypsila 20 mg hard capsules
Zypsila 40 mg hard capsules
Zypsila 60 mg hard capsules
Zypsila 80 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20080207108/09/10</u>
Разрешение №
BG/MA/MP - <u>66222-25</u> , 08-08-2024
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зипсила 20 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg zipразидон (*ziprasidone*) като zipразидон хидрогенсулфат (*ziprasidone hydrogensulphate*).

Зипсила 40 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg zipразидон (*ziprasidone*) като zipразидон хидрогенсулфат (*ziprasidone hydrogensulphate*).

Зипсила 60 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 60 mg zipразидон (*ziprasidone*) като zipразидон хидрогенсулфат (*ziprasidone hydrogensulphate*).

Зипсила 80 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg zipразидон (*ziprasidone*) като zipразидон хидрогенсулфат (*ziprasidone hydrogensulphate*).

Помощни вещества с известно действие:

	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Лактоза (mg/капсула)	57,43	114,86	172,30	229,73

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

20 mg твърди капсули

Капачето на капсулата е пастелно зелено, тялото на капсулата е бяло. Капсулата съдържа леко розов до кафеникав прах.

40 mg твърди капсули

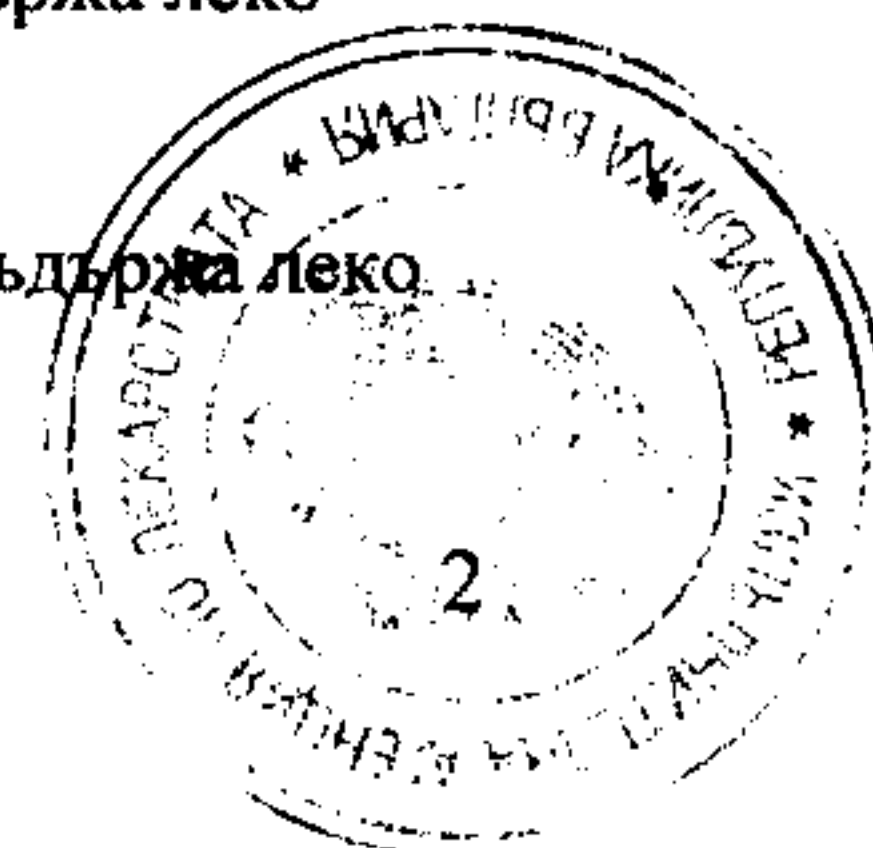
Капачето на капсулата е тъмно зелено, тялото на капсулата е пастелно зелено. Капсулата съдържа леко розов до кафеникав прах.

60 mg твърди капсули

Капачето на капсулата е тъмно зелено, тялото на капсулата е бяло. Капсулата съдържа леко розов до кафеникав прах.

80 mg твърди капсули

Капачето на капсулата е пастелно зелено, тялото на капсулата е бяло. Капсулата съдържа леко розов до кафеникав прах.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зипразидон е показан за лечение на шизофрения при възрастни.

Зипразидон е показан за лечение на манийни или смесени епизоди с умерена тежест при биполарно разстройство при възрастни и деца, и юноши на възраст от 10 до 17 години (не е установено предотвратяване на епизоди на биполарно разстройство – вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза за остро лечение на шизофрения и биполарна мания е 40 mg два пъти дневно, приети с храна. Дневната доза може да бъде коригирана впоследствие въз основа на индивидуалния клиничен статус до максималната доза от 80 mg два пъти дневно. Ако е показано, максималната препоръчителна доза може да бъде достигната не по-рано от 3-ия ден от лечението.

От особена важност е да не се превишава максималната доза тъй като профилът на безопасност над 160 mg/дневно не е потвърден и зипразидон се свързва с дозо-зависимо удължаване на QT интервала (вж. точки 4.3 и 4.4).

При поддържащо лечение на пациентите с шизофрения, зипразидон трябва да бъде приложен в най-ниската ефективна доза. В много случаи дозата от 20 mg два пъти дневно може да бъде достатъчна.

Старческа възраст

Обикновено не е показана по-ниска доза, но такава възможност трябва да се има предвид при пациенти на и над 65 години и когато фактори от клинично значение го изискват.

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

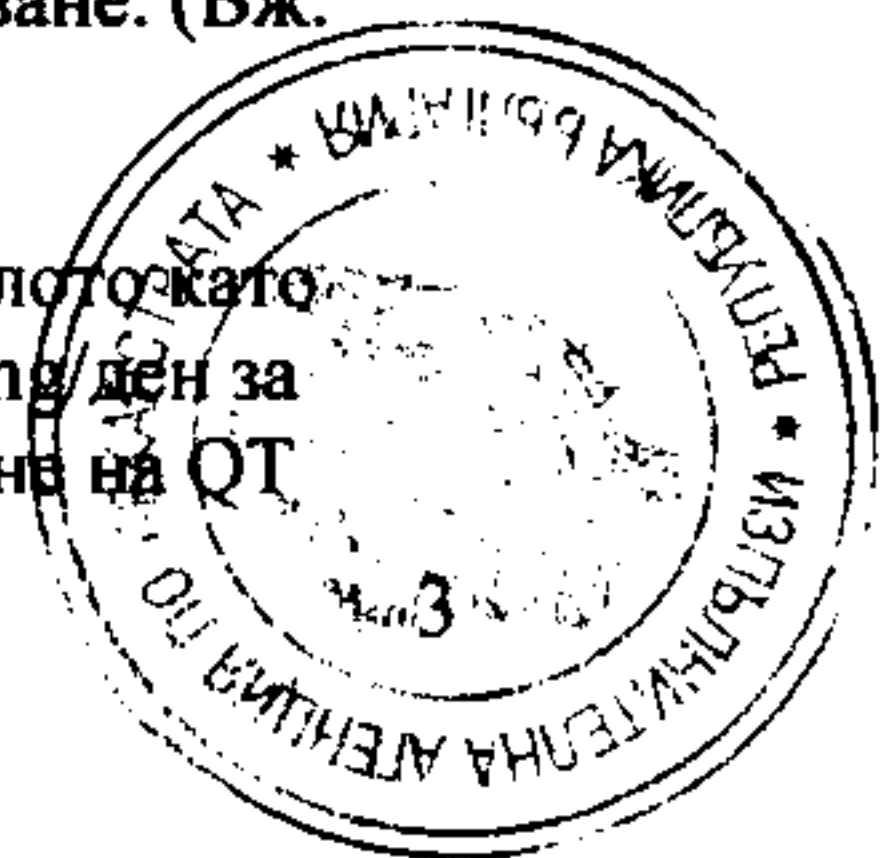
При пациенти с чернодробна недостатъчност трябва да се обсъди прилагането на по-ниски дози (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Биполарна мания

Препоръчваната доза, при лечение на биполарна мания при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) е еднократна доза от 20 mg в Ден 1, по време на хранене. Впоследствие зипразидон трябва да се прилага по време на хранене при дозиране двукратно дневно и трябва да се титрира в продължение на 1-2 седмици до целевия диапазон от 120-160 mg/дневно при пациенти с тегло ≥ 45 kg, или до целевия диапазон от 60-80 mg/дневно при пациенти с тегло <45 kg. Следващото дозиране трябва да бъде коригирано въз основа на индивидуалното клинично състояние в рамките на обхвата от 80-160 mg/дневно при пациенти с тегло ≥ 45 kg, или 40-80 mg/ден при пациенти с тегло <45 kg. Асиметрично дозиране, със сутрешни дози с 20 mg или 40 mg по-ниски от вечерните дози, е било използвано в клинично изпитване. (Вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Това е от особена важност, за да не се превишава максимална доза на базата на теглото като профилът на безопасност над максималната доза (160 mg/ден за деца ≥ 45 kg и 80 mg/ден за деца <45 kg не е бил потвърден и зипразидон се свързва с дозо-зависимо удължаване на QT



интервала (вж. точки 4.3 и 4.4).

Шизофрения:

Безопасността и ефикасността на зипразидон при педиатрични пациенти с шизофрения не са установени (вж. точки 4.4 и 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Капсулите трябва да се приема с храна и да се поглъщат цели, без да се дъвчат, чупят или отварят предварително, тъй като това може да повлияе абсорбцията на лекарството.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за удължен QT-интервал.
- Вроден синдром на удължения QT-интервал.
- Наскоро преживян остър инфаркт на миокарда.
- Декомпенсирана сърдечна недостатъчност.
- Аритмии, лекувани с антиаритмични лекарствени продукти клас IA и III.
- Едновременно лечение с лекарствени продукти, които удължават QT интервала, като антиаритмици клас IA и III, арсениев триоксид, халофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрон мезилат, мефлокин, сертиндол или цизаприд (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се определят пациентите, при които не се препоръчва лечение със зипразидон, трябва да се снесе анамнеза, включително и фамилна анамнеза и да се направи физикален преглед на болния (вж. точка 4.3).

QT интервал

Зипразидон причинява леко до умерено дозо-зависимо удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.8 и 5.1). Зипразидон не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала (вж. точки 4.3 и 4.5). Препоръчва се внимание при пациенти със сигнификантна брадикардия. Електролитни нарушения като хипокалиемия и хипомагнезиемия повишават риска от малигнени аритмии и трябва да се коригират преди да започне лечението със зипразидон. Ако се прилага при пациенти със стабилно сърдечно заболяване трябва да се обсъди ЕКГ преглед преди започване на лечението.

При възникване на сърдечни симптоми като палпитация, вертиго, синкоп или припадъци трябва да се има предвид възможността от малигнена сърдечна аритмия и да се направи оценка на сърдечния статус, включително и ЕКГ. В случай, че QT интервала е > 500 msec, се препоръчва спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения, след пускане на пазара, за torsade de pointes при пациенти с много рискови фактори, приемащи зипразидон.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на зипразидон за лечението на шизофрения при деца и юноши не са установени (вижте точка 5.1).

Злокачествен невролептичен синдром (ЗНС)

ЗНС е рядко, но потенциално фатално усложнение, за което е съобщавано във връзка с приложението на други антипсихотични лекарствени продукти, включително и на зипразидон. Лечението на ЗНС включва незабавно прекратяване на лечението с всички антипсихотични лекарствени продукти.



Тежки кожни нежелани реакции

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) е докладвана при експозиция със зипразидон. DRESS се състои от комбинация от три или повече от следните: кожна реакция (като обрив или ексфолиативен дерматит), еозинофилия, треска, лимфаденопатия и едно или повече системни усложнения като хепатит, нефрит, пневмония, миокардит и перикардит.

Други тежки кожни нежелани реакции, като синдром на Stevens-Johnson, са докладвани при експозиция със зипразидон.

Тежките кожни нежеланите лекарствени реакции понякога са фатални. Да се прекрати лечението със зипразидон, ако настъпят тежки кожни нежелани реакции.

Късна дискинезия

Съществува възможност зипразидон да предизвика късна дискинезия и други късни екстрапирамидни синдроми след продължително приложение. Известно е, че пациентите с биполарно разстройство са предразположени към тази категория симптоми. Това се случва по-често при увеличаване на продължителността на лечението и нарастване на възрастта. При появата на признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се има предвид намаляване на дозата или спиране на лечението със зипразидон.

Падания

Зипразидон може да причини сънливост, замаяност, постурална хипотония, нарушение на походката, което може да доведе до падания. Трябва да се внимава при лечение на пациенти с по-висок риск и да се обмисли по-ниска начална доза (напр. пациенти в напреднала възраст или инвалиди) (вж. точка 4.2).

Гърчове

Препоръчва се внимание при лечението на пациенти с анамнеза за припадъци.

Чернодробно увреждане

Липсва опит при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност затова зипразидон трябва да се използва внимателно при тази група (вж. точки 4.2 и 5.2).

Повишен риск от мозъчно-съдови инциденти при дементни пациенти

При рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания са наблюдавани приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции при дементни пациенти при употреба на някои атипични антипсихотици. Механизмът на този повишен риск не е известен. Повишен риск не може да се изключи за други антипсихотици или други пациентски популации. Зипразидон трябва да се прилага внимателно при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Повишена смъртност при възрастни хора с деменция

Данните от две големи наблюдателни проучвания показват, че възрастни хора с деменция, които са лекувани с антипсихотици имат леко повишен риск от смърт и/или потенциално мозъчно-съдови нежелани събития в сравнение с тези, които не се лекуват. Няма достатъчно данни за даване на твърда оценка на точната степен на риска и не е известна причината за повишения риск.

Зипразидон не е лицензиран за лечение на поведенчески нарушения, свързани с деменция.

Венозен тромбоемболизъм

Случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ) са докладвани при лечение с антипсихотични лекарства. Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици често са налице придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението със зипразидон и да се предприемат предпазни мерки.



Приапизъм

Случаи на приапизъм са съобщавани при употреба на антипсихотици, включително зипразидон. Тази нежелана реакция, както при други психотропични лекарства, не е показала дозо-зависимост и не корелира с продължителността на лечението.

Хиперпролактинемия

Както и други лекарства, антагонисти на допамин D2 рецепторите, зипразидон може да повиши нивата на пролактина. Съобщавани са нарушения като галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция с пролактин-повишаващи съединения. Продължителна хиперпролактинемия, асоциирана с хипогонадизъм може да доведе до намаляване на костната плътност.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени фармакокинетични и фармакодинамични проучвания между зипразидон и други лекарствени продукти, които удължават QT-интервала. Не може да се изключи адитивен ефект на зипразидон и тези лекарствени продукти, затова зипразидон не трябва да се дава едновременно с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала като антиаритмици клас IA и III, арсениев триоксид, халофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрон мезилат, мефлокин, сертиндол или цизаприд (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на зипразидон с другите лекарствени продукти при деца.

Лекарствени продукти, повлияващи ЦНС/алкохол

Предвид основните ефекти на зипразидон се изисква повишено внимание, когато той се приема в комбинация с други лекарствени продукти действащи върху ЦНС и алкохол.

Ефект на зипразидон върху други лекарствени продукти

При *in vivo* проучване с декстрометорфан показва, че няма значимо инхибиране на CYP2D6 при плазмени концентрации с 50% по-ниски от тези, които се получават от зипразидон 40 mg два пъти дневно. *In vitro* данни сочат, че зипразидон може да бъде слаб инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4. Малко вероятно е, обаче, зипразидон да повлияе върху фармакокинетиката на лекарствените продукти, метаболизирани от цитохрам P450 изоформи в клинично значима степен.

Перорални контрацептиви – приемът на зипразидон не води до значими промени във фармакокинетиката на естроген (етинил естрадиол – субстрат на CYP3A4) или прогестероновите компоненти.

Литий – едновременният прием на зипразидон няма ефект върху фармакокинетиката на лития.

Зипразидон и литий се свързват с промени в сърдечната проводимост, комбинирането им може да повиши риска от фармакодинамични взаимодействия, включително аритмии, въпреки това, при контролирани клинични изпитвания, комбинацията от зипразидон и литий не е демонстрирала повишен клиничен риск, в сравнение със самостоятелната употреба на литий.

Има ограничени данни от едновременното приложение с препарат за овладяване на настроението като карбамазепин.



Фармакокинетични взаимодействия на зипразидон и валпроат са малко вероятни, поради липсата на общи метаболитни пътища за двете лекарства. При проучване с пациенти, едновременният прием на зипразидон и валпроат е показал, че средната концентрация на валпроат са били между терапевтичния диапазон, в сравнение с приема на валпроат и плацебо.

Ефекти на другите лекарствени продукти върху зипразидон

Инхибиторът на CYP3A4 - кетоназол (400 mg/дневно), който е инхибитор и на P-гликопротеин (P-gp), е повишил серумните концентрации на зипразидон с < 40%. Серумните концентрации на S-метил-дихидрозипразидон и зипразидонов сулфоксид върху очакваното T_{max} на зипразидон са повишени с 55 % и съответно с 8%. Не е било наблюдавано допълнително удължаване на QTc. Малко вероятно е промените във фармакокинетиката в резултат на едновременно приложение на мощни CYP3A4 инхибитори и зипразидон да са клинично значими затова не се изисква коригиране на дозата. *In vitro* данни и данни от проучвания при животни предполагат, че зипразидон е субстрат на P-гликопротеин (P-gp). Значението на тези данни *in vivo* при хора е неизвестно. Тъй като зипразидон е субстрат на CYP3A4 и индуцирането на CYP3A4 и P-gp е свързано, едновременният прием с индуктори на CYP3A4 и P-gp като карбамазепин, рифампицин и жълт кантарион може да причини понижаване на концентрациите на зипразидон.

Лечението с карбамазепин в дози 200 mg два пъти дневно в продължение на 21 дни е довело да намаление с около 35% на експозицията на зипразидон.

Антиациди – многократният прием на антиациди, съдържащи алуминий и магнезий или на циметидин не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на зипразидон след хранене.

Серотонинергични лекарствени продукти

Има съобщения за серотонинов синдром, временно свързан с терапевтичното приложение на зипразидон в комбинация с други серотонинергични лекарствени продукти като SSRI (вж. точка 4.8). Признаците на серотониновия синдром могат да включват объркване, възбуда, треска, изпотяване, атаксия, хиперрефлексия, миоклонус и диария.

Свързване с протеините

Зипразидон се свързва екстензивно с плазмените протеини. *In vitro* свързването на зипразидон с плазмените протеини не се променя от варфарин или пропранолол, две лекарства, които силно се свързват с протеините, нито пък зипразидон променя свързването на тези лекарства в човешката плазма. По този начин, потенциалът за лекарствени взаимодействия с зипразидон, дължащ се на изместване е малко вероятен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

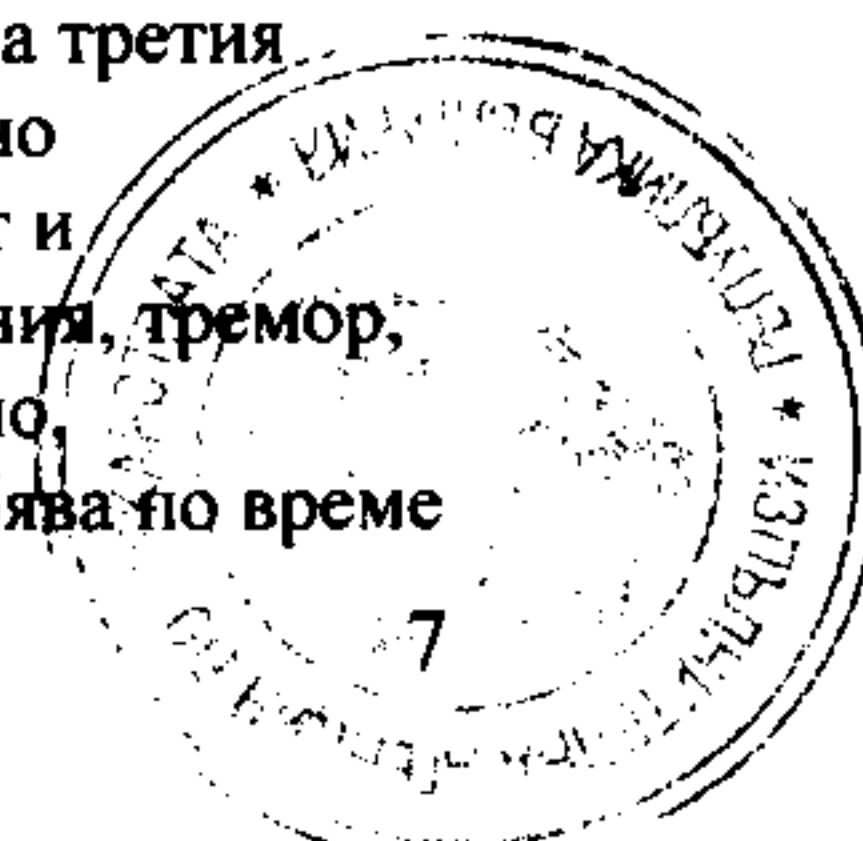
Проучванията за репродуктивна токсичност са показали неблагоприятни ефекти върху репродуктивния процес при дози, свързани с токсичност и/или седиране на майката. Няма данни за тератогенен ефект (вж. точка 5.3).

Бременност

Не са правени изследвания при бременни жени. Тъй като опитът при хора е ограничен, приложението на зипразидон при бременни не се препоръчва освен, ако очакваната полза за майката не превишава възможния риск за плода.

Антипсихотичен клас

Новородени, с експозиция на антипсихотици (включително зипразидон) по време на третия триместър на бременността, са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или симптоми на отнемането, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес, или храносмилателно разстройство. Следователно, новородените трябва да се наблюдават внимателно. Зипсила не трябва да се употребява по време



на бременност освен ако е абсолютно необходимо. Ако приемът трябва да бъде прекратен по време на бременност, то това не трябва да става рязко.

Кърмене

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при кърмещи жени. Доклад от единичен случай установи, че зипразидон се открива в кърмата. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят, ако приемат зипразидон. Ако е необходимо лечение, кърменето трябва да се преустанови.

Фертилитет

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при жени и мъже, приемащи зипразидон.

Контрацепция - Жени в детеродна възраст, получаващи зипразидон, трябва да бъдат съветвани да използват подходящ метод за контрацепция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Зипразидон може да причини сомноленост и може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които трябва да шофират или работят с машини трябва да бъдат предупредени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

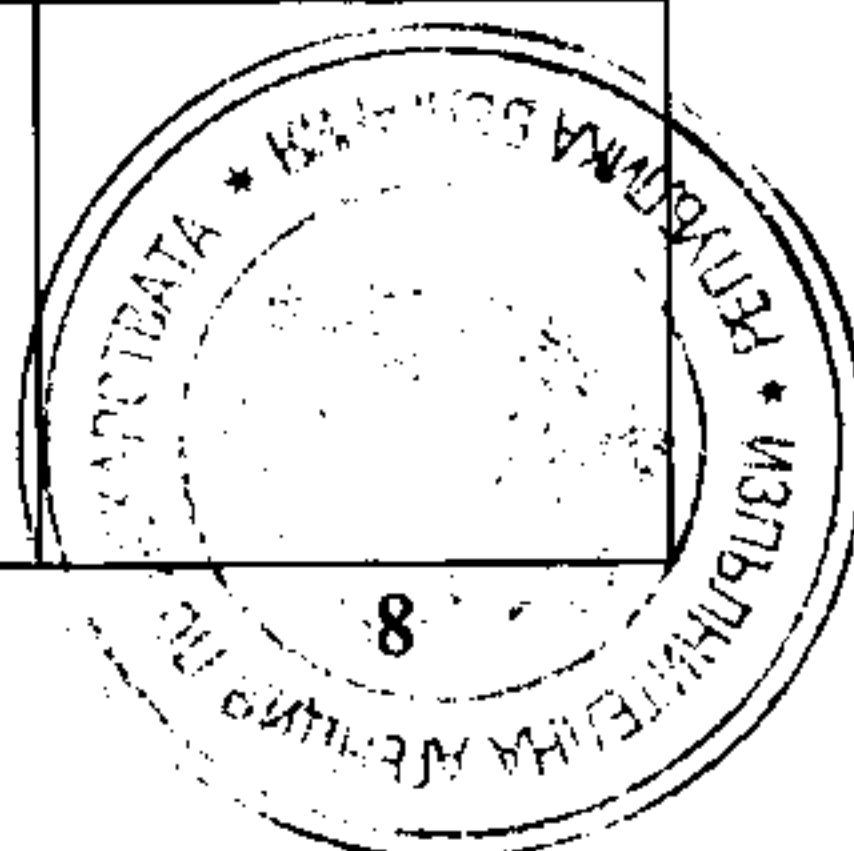
Зипразидон е прилаган перорално в клинични проучвания (вж. точка 5.1) при приблизително 6 500 възрастни субекта. Най-честите нежелани лекарствени реакции при клиничните проучвания за лечение на шизофрения са били безсъние, сънливост, главоболие и възбуда. В клиничните проучвания за биполарна мания най-честите нежелани лекарствени реакции са били седация, главоболие и сънливост.

Таблицата, по-долу, съдържа нежелани лекарствени реакции, базирани на контролирани проучвания при шизофрения и биполарна мания.

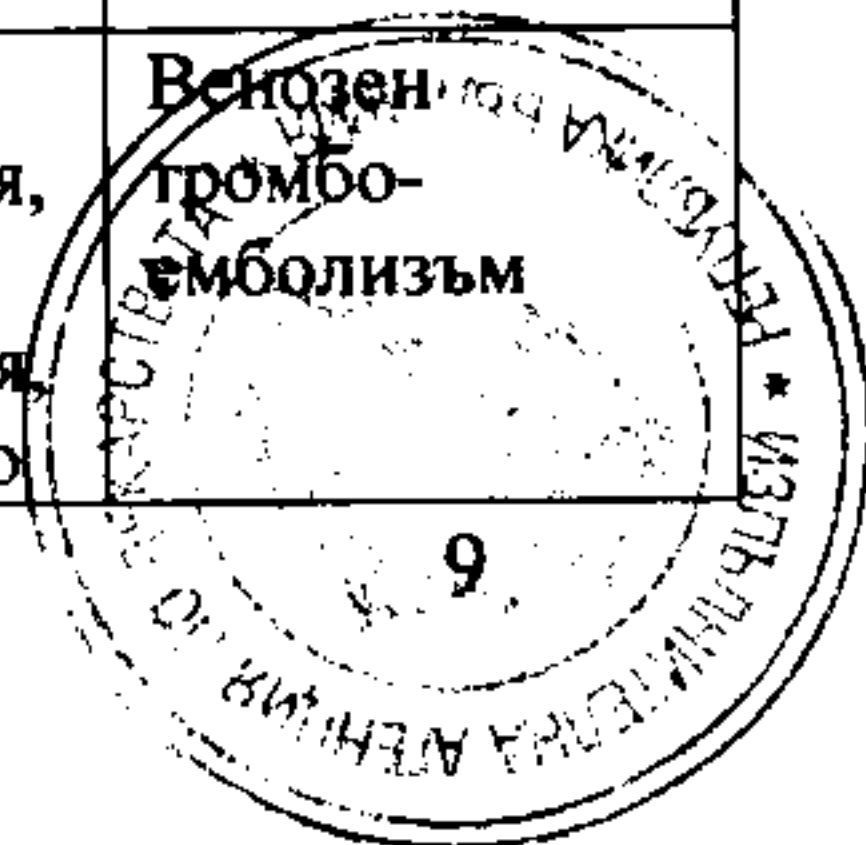
Всички нежелани лекарствени реакции са изброени по класове и честота (много чести ($>1/10$), чести ($>1/100$ до $<1/10$), нечести ($>1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$) с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции, изброени по-долу, може също да са свързани с основното заболяване и/или съпътстващо лечение.

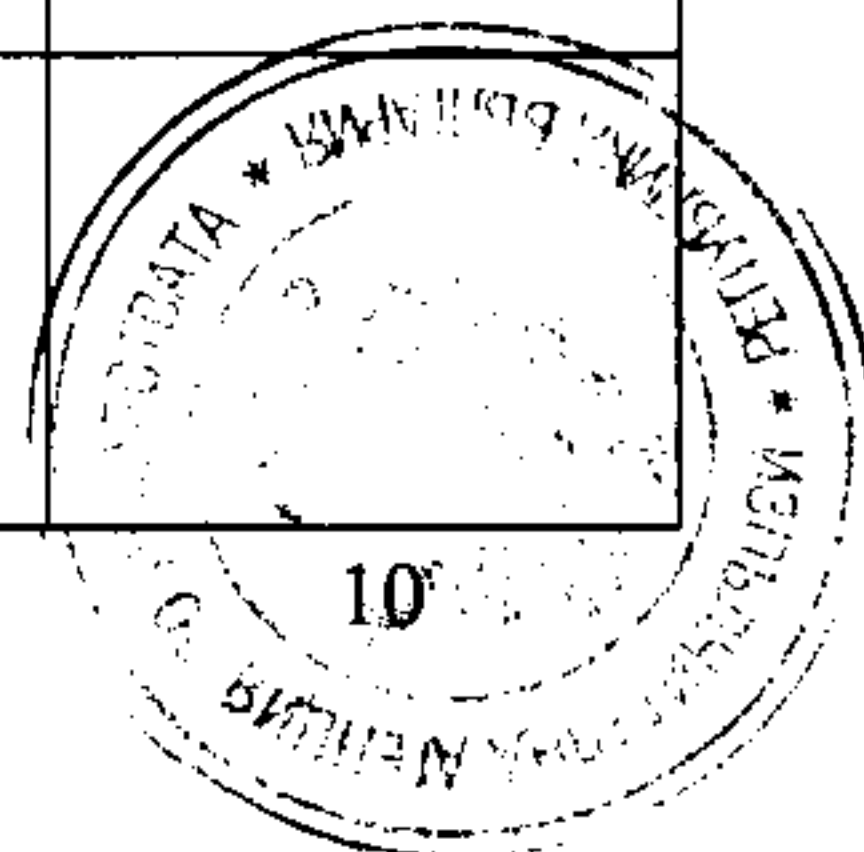
Системно-оргенен клас-честота	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	Анафилактична реакция	
Инфекции и инфестации		Ринит			
Нарушения на кръвта и лимфната система				Лимфопения, повишен брой на еозинофили	



Нарушения на ендокринната система			Хипер- пролактин- емия		
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит	Хипо- калциемия	
Психични нарушения	Безсъние	Мания, възбуда, тревожност, безпокойство	Паническа атака, кошмари, нервност, депресивен симптом, понижено либидо	Хипомания, бради- френия, аноргазмия, потиснат афект	
Нарушения на нервната система	Сънливост, главоболие	Дистония, екстра- пирамидно нарушение, паркинсонизъм, късна дискинезия, дискинезия, хипертонус, акатизия, тремор, замайване, седация	Синкоп, генера- лизирани тонично- клонични гърчове, атаксия акинезия, синдром на неспокой- ните крака, нарушена походка, изтичане на слюнка, парестезия, хипо- естезия, дизартрия, нарушение на вниманието, хипер- сомния, летаргия	Невро- лептичен малигнен синдром, серотонинов синдром, лицева слабост, пареза	
Нарушения на очите		Замъглено зрение, зрителни нарушения	Окуло- вирусна криза, фотофобия, сухота в очите	Амблиопия, очен пруритус	
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, тинитус, болка в ушите		
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Палпитации	Torsade de pointes	
Съдови нарушения		Хипертония	Хипер- тонична криза, орто- статична	Систолна хипертония, диастолна хипертония, нестабилно	Венозен тромбо- емболизъм



			хипотония, хипотония	кръвно налягане	
Респираторни, гърдни и медиа- стинални нарушения			Стягане в гърлото, диспнея, болки в гърлото	Ларинго- спазъм, хълцане	
Стомашно- чревни нарушения		Повръщане, диария, гадене, запек, засилено слюно- отделяне, сухота в устата, диспепсия	Дисфагия, гастрит, гастро- езофагиален рефлукс, коремн дискомфорт, изменения на езика, флату- ленция	Редки изпраж- нения	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Уртикария, макуло- папулозен обрив, акне, алопеция	Лекарствена реакция с еозино- филия и системни симптоми (DRESS), псориазис, ангиоедем, алергичен дерматит, оток на лицето, еритема, папулозен обрив, раздразне- ние на кожата	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан		Мускулна ригидност	Тортиколис, мускулни крампи, болка в крайниците, мускулно- скелетен дискомфорт, скованост в ставите	Тризмус	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Уринна инкон- тиненция, дизурия	Задържане на урина, енуреза	
Бременност, раждане и перинатална условия				Синдром на отнемане при новороде- ното	



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Нарушена сексуална функция при мъжете	Галакторея, гинекомастия, аменорея	Приапизъм, увеличена ерекция, еректилна дисфункция	
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение		Пирексия, болка, астения, умора	Дискомфорт в гърдите, жажда	Горещи вълни	
Изследвания		Понижаване на теглото, увеличаване на теглото	Удължен QT-интервал на ЕКГ, отклонения в тестовите за чернодробната функция	Повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта	

При краткосрочни и дългосрочни клинични проучвания със зипразидон при шизофрения и биполарна мания, честотата на тонично-клоничните припадъци и хипотонията е била нечеста, възникваща при под 1% от лекуваните със зипразидон пациенти.

Зипразидон причинява леко до средно изразено дозо-зависимо удължаване на QT-интервала. В клиничните проучвания при шизофрения удължаване с 30 до 60 msec е наблюдавано при 12,3% (976/7941) от ЕКГ на лекуваните със зипразидон пациенти и при 7,5% (73/975) от ЕКГ на получаващите плацебо пациенти. Удължаване с >60 msec е наблюдавано при 1,6% (128/7941) и при 1,2% (12/975) от ЕКГ съответно на пациенти, лекувани със зипразидон и пациентите на плацебо. Честотата на удължаване на QTc интервала над 500 msec е била 3 от общо 3266 (0,1%) при пациентите, лекувани със зипразидон и 1 от общо 538 (0,2%) при пациентите на плацебо. Сравними резултати са наблюдавани при клиничните проучвания за биполарна мания.

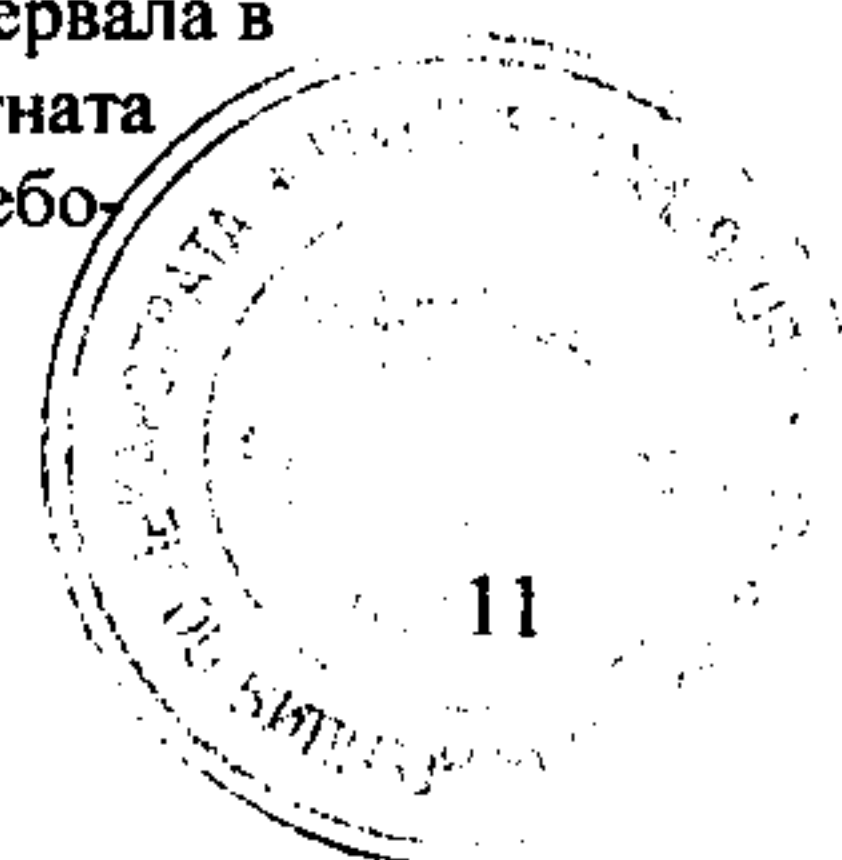
При дългосрочните проучвания при шизофрения, при които зипразидон е прилаган като поддържаща терапия, нивата на пролактин при пациенти лекувани със зипразидон, в някои случаи са били повишени, но при повечето пациенти са се връщали към нормални стойности без прекъсване на лечението. В допълнение, потенциалните клинични изяви (напр. гинекомастия и нарастване на гърдите) са били редки.

Педиатрична популация

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с биполарно разстройство (възраст 10-17 години), най-честите нежелани реакции (с честота на съобщаване > 10%) са били седиция, сънливост, главоболие, умора, гадене, повръщане, намален апетит и екстрапирамидално разстройство. В плацебо-контролирано проучване при пациенти с шизофрения (възраст 13-17 години), най-честите нежелани реакции (с честота на съобщаване > 10%) са сънливост и екстрапирамидално разстройство. Профилът на безопасност на зипразидон при педиатрична популация като цяло е подобен на профила при възрастни. Въпреки това при педиатрични пациенти е наблюдавана висока честота на седиция и сънливост.

Зипразидон се свързва с леко до умерено дозо-зависимо удължаване на QT интервала в педиатричните клинични изпитвания подобно на това, наблюдавано при възрастната популация. Тонично-клонични припадъци и хипотония не са докладвани в плацебо-контролирани педиатрични клинични изпитвания при биполарно разстройство.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Опитът със зипразидон при предозиране е ограничен. Най-голямото потвърдено количество прием на зипразидон е 12,800 mg. В този случай са наблюдавани екстрапирамидни симптоми и удължаване на QTc интервала на 446 msec (без сърдечни прояви). Най-общо най-честите съобщавани симптоми след предозиране са екстрапирамидни симптоми, сънливост, тремор и безпокойство.

Възможността за вратна ригидност, припадъци или дистонични реакции в областта на главата и врата след предозиране може да създаде риск от аспирация с предизвикване на повръщане.

Сърдечно-съдовият мониторинг трябва да започне незабавно и трябва да включва продължително електрокардиографско мониториране, за да се открият възможни аритмии. Няма специфичен антидот на зипразидон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотик, индолови производни, АТС код: N05AE04.

Механизъм на действие

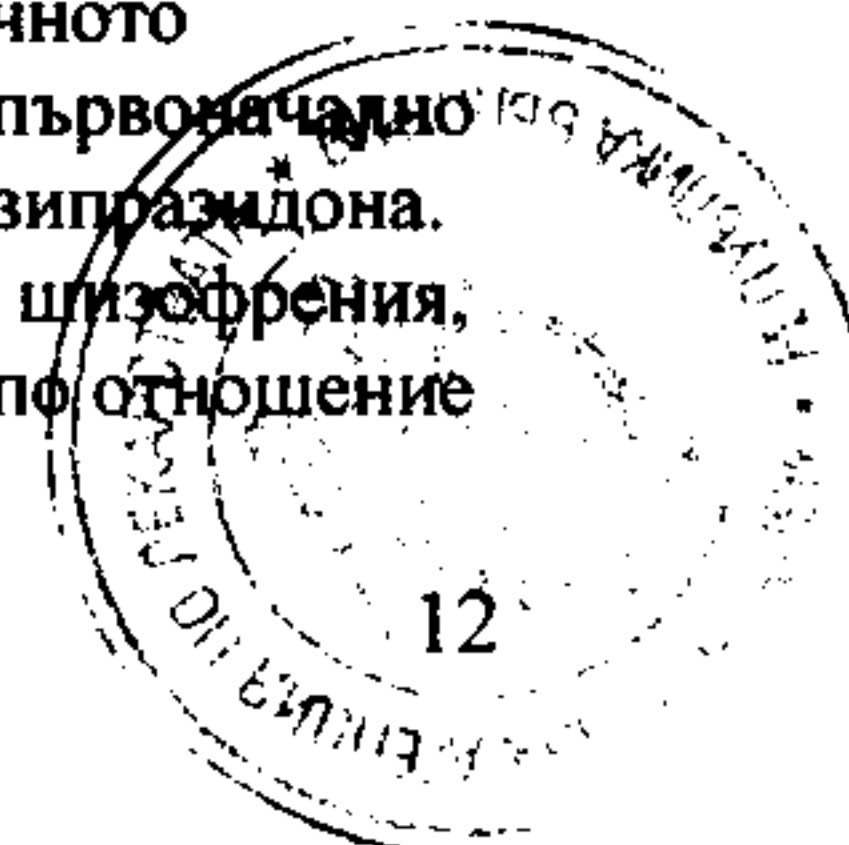
Зипразидон има висок афинитет към допаминовите рецептори тип 2 (D_2) и значително по-висок афинитет към серотониновите рецептори тип 2A ($5HT_{2A}$). Рецепторната блокада, 12 часа след еднократна доза от 40 mg, е била над 80% за серотонин тип 2A и над 50% за D_2 което е установено с използването на позитронна емисионна томография (ПЕТ). Зипразидон също взаимодейства със серотониновите рецептори $5HT_{2C}$, $5HT_{1D}$ и $5HT_{1A}$ където неговият афинитет към тези места е еднакъв или по-висок, отколкото афинитета му към D_2 рецептора. Зипразидон има умерен афинитет към невроналните серотонинови и норадреналинови преносители. Зипразидон демонстрира умерен афинитет към хистамин H (1) – и алфа (1)-рецепторите. Зипразидон демонстрира пренебрежителен афинитет към мускариновите M(1)-рецептори.

Зипразидон е доказан антагонист както на серотониновите тип 2A ($5HT_{2A}$) така и на допаминовите тип 2 (D_2) рецептори. Предполага се, че терапевтичната активност е медирана отчасти чрез тази комбинация на антагонистични въздействия. Зипразидон също е и мощен антагонист на $5HT_{2C}$ и $5HT_{1D}$ рецепторите, мощен агонист на $5HT_{1A}$ рецептора и инхибира невроналното обратно захващане на норадреналин и серотонин.

Клинична ефикасност и безопасност

Шизофрения

При 52- седмично проучване зипразидон е бил ефективен в поддържане на клиничното подобрение по време на поддържащата терапия при пациенти, които са показали първоначално повлияване от лечението. Няма ясни данни за връзката доза-отговор в групата на зипразидона. В това проучване, което включва болни и с позитивни и с негативни симптоми на шизофрения, ефективността на зипразидон е демонстрирана и по отношение на позитивните и по отношение на негативните симптоми.



Честотата на повишаване на телесното тегло, съобщавана като нежелано събитие при краткосрочни (4-6 седмични) проучвания при шизофрения, е била по-ниска и идентична при пациентите, лекувани със зипразидон и при тези, получавали плацебо (и в двете групи 0,4%). В едногодишно плацебо-контролирано проучване при пациенти на зипразидон е наблюдавана средна загуба на тегло от 1-3 kg в сравнение със средната загуба от 3 kg при плацебо-третираните пациенти.

При двойно-сляпо сравнително проучване при шизофрения са проследени метаболитните параметри в това число тегло, стойности на инсулина на гладно, общ холестерол и триглицериди, както и индексът на инсулинова резистентност (ИР). При пациентите на зипразидон не са наблюдавани значими промени от изходните стойности на тези метаболитни параметри.

Резултати от голямо проучване на безопасността след пускането на пазара:

Проведено е рандомизирано проучване след одобрение при 18 239 пациенти с шизофрения с продължителност на проследяването 1 година за да се определи, дали ефектът на зипразидон върху QTc интервала е свързан с повишен риск от смъртност без самоубийство. Това проучване, което е проведено в натуралистични клинични условия, на практика, не показва разлика в броя на всички случаи на смъртност, която не се дължи на самоубийство, между лечението със зипразидон и оланзапин (първична крайна точка). Изследването показва също, че няма разлика във вторичните крайни точки на всички причини за смъртност, смъртността поради самоубийство и смъртността в резултат на внезапна смърт, обаче, незначително числено по-висока честота на сърдечно-съдовата смъртност се наблюдава в групата на зипразидон. Статистически значимо по-висока честота на хоспитализация поради всякакви причини, главно поради различията в броя на психиатричните хоспитализации, се наблюдава също в групата на зипразидон.

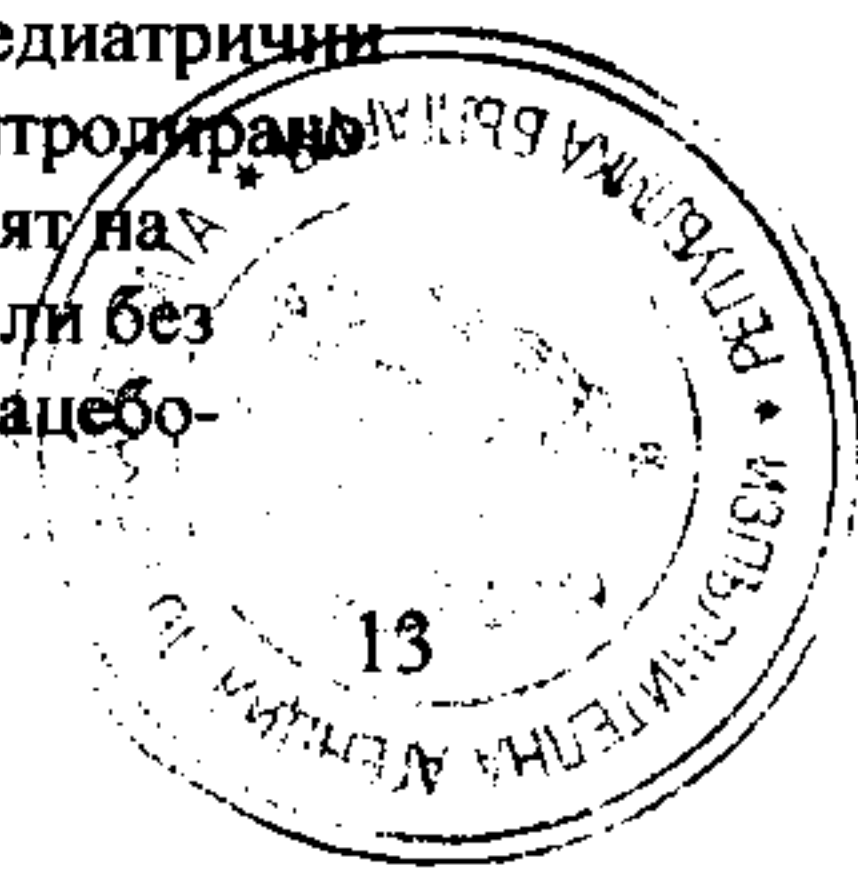
Биполярна мания

Ефикасността на зипразидон при възрастни с мания е установена в две плацебо-контролирани, двойно-слепи, триседмични проучвания, които сравняват зипразидон с плацебо и едно двойноосляпо дванадесеседмично изпитване, което сравнява зипразидон с халоперидол и плацебо. Тези изпитвания включват около 850 пациента, отговарящи на критериите на DSM-IV за биполарно разстройство I с остър или смесен епизод, с или без психотични прояви. Изходното наличие на психотични прояви в изпитванията е 49,7%, 34,7% или 34,9%. Ефикасността е оценена чрез Скалата за оценка на мания (MRS). Скалата за глобално клинично впечатление –тежест (CGI-S) беше или една от първичните или основната вторична променлива по отношение на ефикасността в тези изпитвания. Лечението със зипразидон (40-80 mg два пъти дневно, средна дневна доза 120 mg) доведе до статистически значимо по-голямо подобрение и по двете скали MRS и CGI-S при последна визита (3седмици) сравнено с плацебо. В дванадесеседмично изпитване лечението с халоперидол (средна дневна доза 16 mg) предизвиква статистически значимо по-голямо намаление на резултатите по MRS сравнено със зипразидон (средна дневна доза 121 mg). Зипразидон демонстрира ефикасност, сравнима с халоперидол по отношение на процента пациенти, поддържащи отговор към лечението от седмица 3 до седмица 12.

Няма дългосрочни клинични проучвания при възрастни пациенти, изследващи ефикасността на зипразидон за предотвратяване на повторна поява на манийни/депресивни симптоми.

Педиатрична популация

Ефикасността на зипразидон при лечението на биполарно разстройство тип I при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) е оценена в четири-седмично плацебо-контролирано проучване (N = 237) на хоспитализирани или амбулаторни пациенти, които отговарят на критериите DSM-IV за биполарно разстройство с манийни или смесени епизоди с или без психотични прояви и Y-MRS резултат ≥ 17 от изходно ниво. Това двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване сравнява променливо дозиран перорален зипразидон (80-



160 mg/дневно (40-80 mg два пъти дневно), прилаган в две дози при пациенти с тегло ≥ 45 kg и 40-80 mg/ден (20-40 mg два пъти дневно) при пациенти с тегло < 45 kg) с плацебо.

Зипразидон е прилаган като еднократна доза 20 mg на Ден 1, след това се титрира в продължение на 1-2 седмици, при дозиране двукратно дневно до целевия диапазон от 120-160 mg/ден при пациенти с тегло ≥ 45 kg или 60-80 mg/ден при пациенти с тегло под 45 kg. Асиметрично дозиране, със сутрешна доза с 20 mg или 40 mg по-ниска от вечерната доза, е допускано. Зипразидон превъзхожда плацебо в промяната от изходното ниво до 4-та седмица на общия резултат Y-MRS. В това клинично проучване, средните дневни приложени дози са били съответно 119 mg и 69 mg при пациенти с тегло ≥ 45 kg и респективно при тези < 45 kg.

Биполярна мания

Зипразидон е оценен за безопасност при 237 педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години), които са участвали в клинично проучване с многократно прилагане на дози при педиатрични пациенти с биполярна мания като общо 31 педиатрични пациенти с биполярно I разстройство са лекувани с перорален зипразидон за най-малко 180 дни.

При 4-седмично проучване при педиатрични пациенти (10-17 години) с биполярна мания, не са установени разлики между групите на зипразидон и пациентите на плацебо в средните промени от изходното ниво на глюкозата на гладно, общ холестерол, LDL холестерол или нивата на триглицеридите.

Ефикасността на зипразидон при лечение на биполярно разстройство тип I при педиатрични пациенти е оценена в постмаркетингово проучване ($n = 171$ [популация за оценка на безопасността]; $n = 168$ [популация ITT]), които отговарят на критериите на DSM-5 за биполярно разстройство тип I (с манийни или смесени епизоди) от изходната линия. Проучването сравнява перорален зипразидон на гъвкав дозов режим (80 mg-160 mg/ден [40 mg-80 mg два пъти дневно] за пациенти с тегло ≥ 45 kg; 40 mg-80 mg/ден [20 mg-40 mg два пъти дневно] за пациенти с тегло < 45 kg) спрямо плацебо за период от 4 седмици. Проучването демонстрира, че зипразидон превъзхожда плацебо по отношение на промяната на общия резултат по Y-MRS на седмица 4 спрямо този на изходното ниво. При проучването не се наблюдават значими разлики между пациентите на зипразидон и тези на плацебо по отношение на средната промяна на телесното тегло, на стойности на глюкоза на гладно, общ холестерол, LDL холестерол или триглицериди спрямо стойностите им на изходното ниво.

Не са провеждани дългосрочни, двойно-слепи клинични проучвания, изследващи ефикасността и поносимостта при деца и юноши на зипразидон.

Липсват дългосрочни клинични проучвания при педиатрични пациенти, проучващи ефикасността на зипразидон за предотвратяване на рецидиви на манийни/депресивни симптоми.

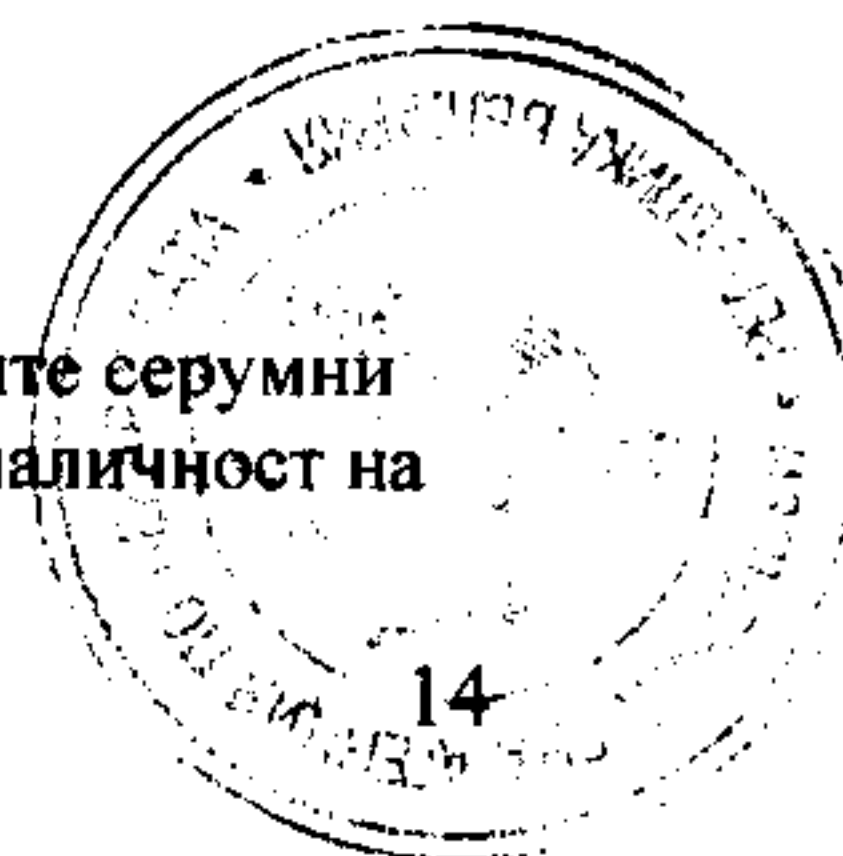
Шизофрения

Програмата за педиатрична шизофрения е краткосрочно, 6-седмично, плацебо-контролирано проучване, последвано от 26-седмично отворено проучване за разширение на показанията, което е предназначено да предостави информация за ефикасността, безопасността и поносимостта на перорален зипразидон (40-80 mg BID с храна) по време на дългосрочното му приложение при юноши на възраст от 13 до 17 години (включително) с шизофрения. Педиатричното проучване на зипразидон при шизофрения е прекратено поради липса на ефикасност (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение на многократни дози зипразидон с храна, максималните серумни концентрации обикновено се достигат 6 до 8 часа след приема. Абсолютната бионаличност на доза 20 mg, приета с храна е 60%. Фармакокинетичните изследвания показват, че



бионаличността на зипразидон се увеличава до 100%, ако се приема след хранене. Затова се препоръчва зипразидон да се приема по време на хранене.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 1,1 L/kg. Зипразидон се свързва над 99% с протеините в серума.

Биотрансформация и елиминиране

Средният терминален полуживот на зипразидон след перорално приложение е 6,6 часа.

Равновесни концентрации се достигат в рамките на 1-3 дни. Средният клирънс на зипразидон, приложен интравенозно е 5 ml/min/kg. Приблизително 20% от дозата се екскретират в урината и около 66% се елиминират с фекалиите.

Зипразидон показва линейна кинетика в терапевтичния дозов интервал от 40 до 80 mg два пъти дневно при пациенти, които са го приемали с храна.

Зипразидон се метаболизира екстензивно в организма след перорално приложение, като само малка част се екскретира в урината (<1%) или фекалиите (<4%) в непроменен вид. Зипразидон основно се отстранява по три метаболитни пътя, при което се получават четири основни циркулиращи метаболита, бензизотиазол пиперазин (BITP) сулфоксид, BITP сулфон, зипразидон сулфоксид и S-метил-дихидрозипразидон. Непромененият зипразидон представлява около 44% от всички форми в серума.

Зипразидон се метаболизира главно по два пътя: редукция и метилиране до S-метилдихидрозипразидон, което представлява приблизително две трети от метаболизма, а оксидативен метаболизъм съставлява останалата една трета. *In vitro* проучвания, използващи човешки чернодробни субклетъчни фракции показват, че S-метилдихидрозипразидон се генерира в два етапа. Тези проучвания показват, че първият етап се осъществява предимно чрез химична редукция с глутатион, както и чрез ензимна редукция на алдехид оксидаза. Втората стъпка е метилиране, медирано от тиол метилтрансфераза. *In vitro* проучвания показват, че CYP3A4 е основният цитохром P450, катализиращ оксидативния метаболизъм на зипразидон, с незначителен потенциал за участие на CYP1A2.

Зипразидон, S-метилдихидрозипразидон и зипразидон сулфоксид при изпитване *in vitro*, показват свойства, които могат да предполагат ефект на удължаване на QTc. S-метилдихидрозипразидон се елиминира главно с изпращанията чрез билиарна екскреция с малък принос на CYP3A4 катализирания метаболизъм. Зипразидон сулфоксид се елиминира чрез бъбречна екскреция и чрез вторичен метаболизъм, катализиран от CYP3A4.

Специални популации

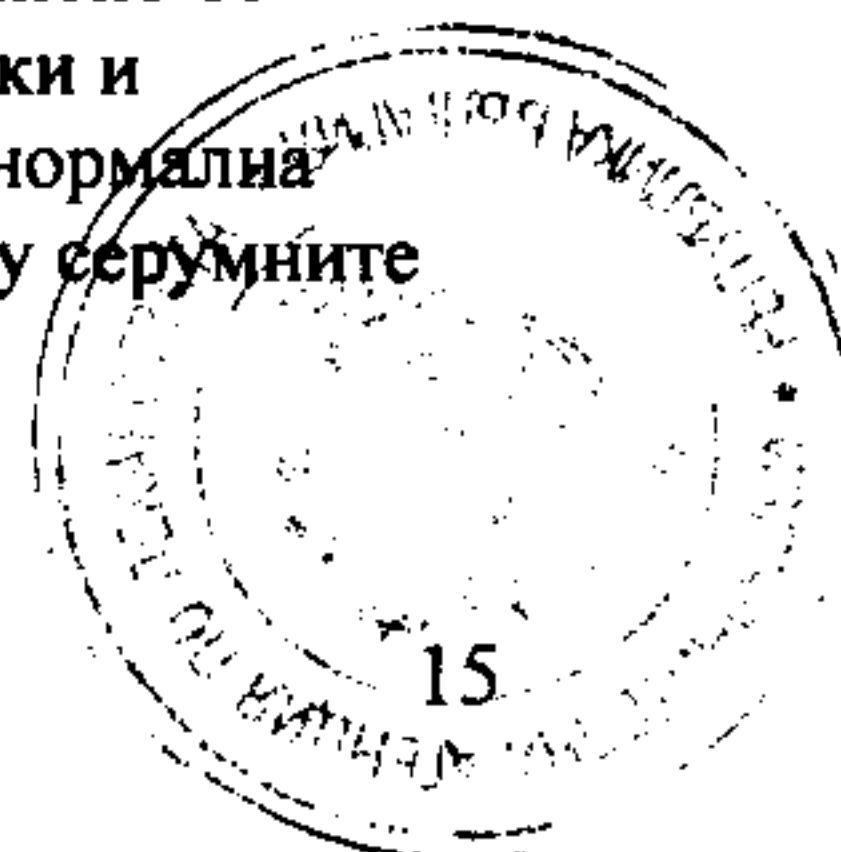
Фармакокинетичният скрининг на пациенти не е дал никакви значими фармакоинетични разлики между пушачи и непушачи.

Не са установени клинично значими възрастови или полови разлики във фармакокинетиката на зипразидон. Фармакокинетиката на зипразидон при педиатрични пациенти на възраст 10 до 17 години е подобна на тази при възрастни след коригиране на разликите в телесното тегло.

В съответствие с факта, че бъбречния клирънс има много малък принос към цялостния клирънс, не е установено прогресивно нарастване на експозицията на зипразидон при неговото приложение при пациенти с различни степени на увредена бъбречна функция. Експозициите при болни с леко (креатининов клирънс 30-60 ml/min), средно тежко (креатининов клирънс 10-29 ml/min) и тежко увреждане (изискващо диализа) са били 146%, 87% и 75% от тези при здрави хора (креатининов клирънс >70 ml/min) след перорално приложение на 20 mg два пъти дневно за седем дни. Не е известно дали серумните концентрации на метаболитите нарастват при тези пациенти.

При лека до средна степен на чернодробно увреждане (Child Pugh A или B) причинено от цироза, серумните концентрации след перорално приложение бяха с 30% по-високи и терминалният полуживот беше около 2 часа по-дълъг, отколкото при пациенти с нормална чернодробна функция. Не е установен ефектът на чернодробното увреждане върху серумните концентрации на метаболитите.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Неклиничните данни за безопасност, получени при конвенционалните проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал не предполагат специална опасност при хора. При репродуктивните проучвания при плъхове и зайци зипразидон не е показал тератогенен потенциал. Нежелани ефекти върху фертилитета и редуциране на теглото на новородените са установени при дози, които причиняват токсични ефекти при майката като намалено наддаване на тегло. При плазмени концентрации при майките, които при експониране са били сходни с максималните концентрации при приложение на терапевтични дози при хора, е установено увеличаване на перинаталната смъртност и забавено функционално развитие на поколението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на капсулата:

Лактоза монохидрат

Нишесте, прежелатинизирано (царевично)

Повидон К-25

Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка:

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Индигокармин (E132)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържания на опаковката

Блистерна опаковка (PVC/PVDC-Al): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 твърди твърди капсули в картонена кутия.

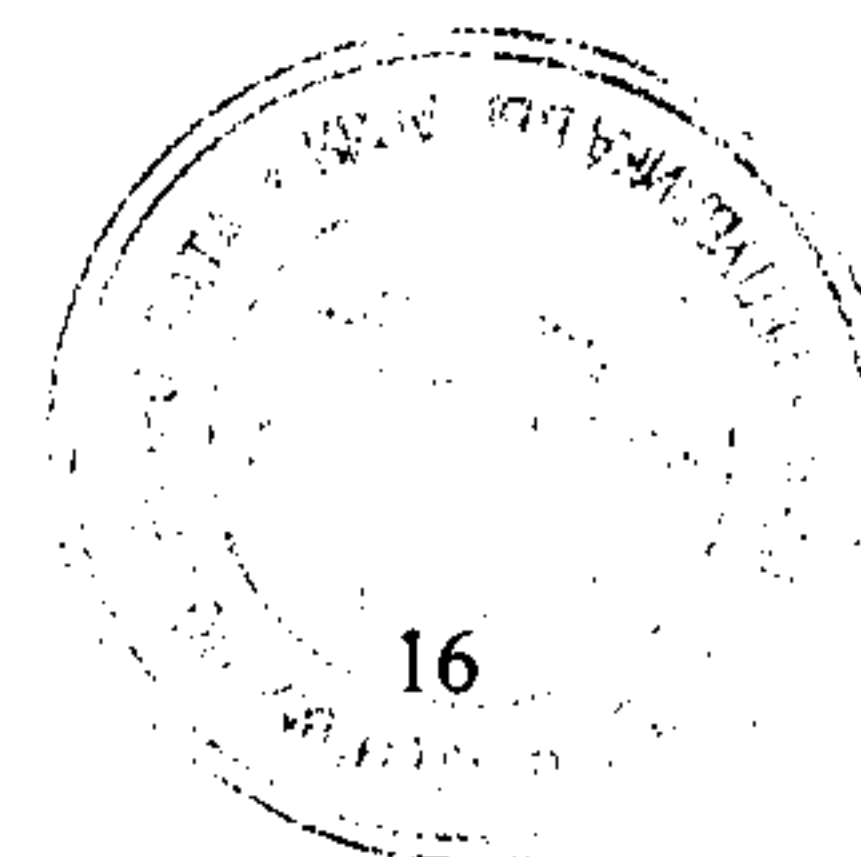
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20080207 - Зипсила 20 mg

Рег. №: 20080208 - Зипсила 40 mg

Рег. №: 20080209 - Зипсила 60 mg

Рег. №: 20080210 - Зипсила 80 mg

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 20.10.2008 г.

Дата на последно подновяване: 08.10.2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20 Юли 2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

