ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗЕЛДОКС 20 mg твърди капсули
ZELDOX 20 mg capsules, hard

ЗЕЛДОКС 40 mg твърди капсули
ZELDOX 40 mg capsules, hard

ЗЕЛДОКС 60 mg твърди капсули
ZELDOX 60 mg capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20020658159160
Разрешение № BG/MA/MP - 72718-20 / 15-07-2026
Одобрение № ...../.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа зипразидон хидрохлорид монохидрат *(ziprasidone hydrochloride monohydrate)*, еквивалентен на 20 mg зипразидон *(ziprasidone)*.

Всяка твърда капсула съдържа зипразидон хидрохлорид монохидрат *(ziprasidone hydrochloride monohydrate)*, еквивалентен на 40 mg зипразидон *(ziprasidone)*.

Всяка твърда капсула съдържа зипразидон хидрохлорид монохидрат *(ziprasidone hydrochloride monohydrate)*, еквивалентен на 60 mg зипразидон *(ziprasidone)*.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула от 20 mg съдържа 66,1 mg лактоза монохидрат.
Всяка капсула от 40 mg съдържа 87,83 mg лактоза монохидрат.
Всяка капсула от 60 mg съдържа 131,74 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

20 mg - капсули размер 4, синьо-бели, маркирани с надпис “VTRS” и ZDX 20
40 mg - капсули размер 4, сини, маркирани с надпис “VTRS” и ZDX 40
60 mg - капсули размер 3, бели, маркирани с надпис “VTRS” и ZDX 60

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 биполярно разстройство при възрастни, деца и юноши на възраст от 10 до 17 години (не е установено предотвратяване на епизоди на биполярно разстройство - вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Възрастни
Препоръчителната доза за лечение на остри епизоди на шизофрения и биполярна мания е 40 mg два пъти дневно по време на хранене. Дневната доза може да бъде коригирана впоследствие в зависимост от индивидуалното клинично състояние до максимална доза от 80 mg два пъти дневно. Ако е показано, максималната препоръчвана доза може да бъде достигната на третия ден от лечението.

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

При поддържащото лечение на пациенти с шизофрения следва да бъде приложена най-ниската ефективна доза; в много случаи доза от 20 mg два пъти дневно може да е достатъчна.

Старческа възраст
Обикновено не е показана по-ниска начална доза, но тази възможност трябва да се има предвид при болни на възраст на и над 65 години, когато клиничните фактори го изискват.

Пациенти с бъбречно увреждане
Не се изисква корекция на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане
При пациенти с чернодробна недостатъчност трябва да се има предвид прилагането на по-ниски дози (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Биполярна мания
Препоръчителната доза при лечение на остър епизод на биполярна мания при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) е единична доза от 20 mg на ден 1, по време на хранене. След това зипразидон трябва да се приема по време на хранене в две отделни дневни дози и трябва да се титрира през 1-2 седмици до прицелен диапазон от 120-160 mg/ден при пациенти с тегло ≥45 kg, или до прицелен диапазон от 60-80 mg/ден при пациенти с тегло <45 kg. Впоследствие дозировката трябва да бъде адаптирана въз основа на индивидуалното клинично състояние в диапазон от 80-160 mg/ден при пациенти с тегло ≥45 kg, или от 40-80 mg/ден при пациенти с тегло <45 kg. В клиничното проучване е позволена асиметрична дозировка, със сутрешни дози 20 mg или 40 mg по-ниски от вечерните дози (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

От особено значение е да не бъде надвишавана максималната доза, базирана на теглото, тъй като профилът на безопасност над максималната доза (160 mg/ден за деца ≥45 kg и 80 mg/ден за деца <45 kg) не е потвърден и зипразидон се асоциира с дозозависимо 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

За перорално приложение.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.3 Противопоказания

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. Прекаран наскоро остър миокарден инфаркт. Декомпенсирана сърдечна недостатъчност. Сърдечни аритмии, лекувани с антиаритмични лекарствени продукти клас IA и клас III.

Съпътстващо лечение с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала, като антиаритмични лекарства клас IA и клас III, арсениев триоксид, халофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, долазетрон мезилат, мефлохин, сертиндол или цизаприд (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се идентифицират пациентите, при които не се препоръчва лечение със зипразидон, е необходимо да се снеме анамнеза, включително и фамилна анамнеза и да се направи физикален преглед на болния (вж. точка 4.3).

QT-интервал
Зипразидон причинява леко до умерено дозозависимо удължаване на QT-интервала (вж. точки 4.8 и 5.1).

Зипразидон не трябва да се прилага заедно 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 увеличават риска от малигнени аритмии и трябва да се коригират преди започване на лечението със зипразидон. Ако се лекуват пациенти със стабилно сърдечно заболяване, трябва да се има предвид разчитане на ЕКГ преди започване на лечението.

Ако възникнат сърдечни симптоми като палпитации, вертиго, синкоп или припадъци, трябва да се има предвид възможността от малигнена сърдечна аритмия и да се направи оценка на сърдечния статус, включително ЕКГ. В случай, че QTc-интервалът е > 500 msec, се препоръчва спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Налице са постмаркетингови съобщения за редки случаи на *torsade de pointes* при пациенти с множество препокриващи се рискови фактори, приемащи зипразидон.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на зипразидон при лечението на шизофрения при деца и юноши не са установени (вж. точка 5.1).

Злокачествен невролептичен синдром (ЗНС)
ЗНС е рядко, но потенциално фатално събитие, което се съобщава във връзка с приложението на антипсихотични лекарствени продукти, включително зипразидон. Овладяването на ЗНС трябва да включва незабавно прекратяване на лечението с всички антипсихотични лекарствени продукти.

Тежки кожни нежелани реакции
При експозиция на зипразидон се съобщава за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). DRESS се състои от комбинация от три или повече от следните: кожна реакция (като обрив или ексфолиативен дерматит), еозинофилия, фебрилитет, лимфаденопатия и едно или повече системни усложнения, като хепатит, нефрит, пневмонит, миокардит и перикардит.

При експозиция на зипразидон се съобщават други тежки кожни нежелани реакции, като синдром на Стивънс-Джонсън.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Тежките кожни нежелани реакции понякога са фатални. Спрете приема на зипразидон, ако възникнат тежки кожни нежелани реакции.

Късна дискинезия
Има възможност след продължително лечение зипразидон да предизвика късна дискинезия и други късни екстрапирамидални синдроми. Известно е, че пациенти с биполярно разстройство са особено уязвими към тези симптоми. Това се наблюдава по-често при по-продължително лечение и с напредване на възрастта. Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се има предвид намаляване на дозата или спиране на лечението със зипразидон.

Падания
Зипразидон може да предизвика сънливост, замаяност, постурална хипотония и нарушение на походката, които могат да доведат до падания. Трябва да се обръща особено внимание при лечение на пациенти с по-висок риск, както и да се обмисли по-ниска начална доза (напр. при лечение на пациенти в старческа възраст или при увредени пациенти.) (вж. точка 4.2).

Припадъци
Препоръчва се внимание при лечение на пациенти с анамнеза за припадъци.

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

Лекарствени продукти, съдържащи лактоза
Тъй като капсулата съдържа помощното вещество лактоза (вж. точка 6.1), пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

ЗЕЛДОКС съдържа натрий
ЗЕЛДОКС съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий трябва да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

Повишен риск от мозъчно-съдови инциденти при пациенти с деменция
В рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с деменция е наблюдавано приблизително 3-кратно повишение на риска от мозъчно-съдови инциденти при приложението на някои атипични антипсихотици. Механизмът на това повишение не е известен. Повишен риск не може да бъде изключен за други антипсихотици или при други популации пациенти. ЗЕЛДОКС трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция
Данните от две големи обсервационни проучвания показват, че пациенти в старческа възраст, лекувани с антипсихотици, са с леко повишен риск от смърт и/или възможни мозъчно-съдови нежелани събития, в сравнение с пациенти, които не са лекувани. Данните не са достатъчни, за да се направи точна оценка на степента на риск и причините, водещи до повишаването му.

ЗЕЛДОКС не е одобрен за лечение на поведенчески нарушения, свързани с деменция.

Венозен тромбоемболизъм
Съобщава се за случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при прием на антипсихотици, като при пациентите, лекувани с антипсихотици, често съществуват вече придобити рискови фактори за развитие на ВТЕ, това налага идентифициране на всички възможни рискови фактори преди и по време на лечението със зипразидон и предприемане на съответните превантивни мерки.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Приапизъм
Съобщава се за случаи на приапизъм след употреба на антипсихотици, включително зипразидон. Както и при другите психотропни лекарства, тази нежелана реакция не е дозозависима и не корелира с продължителността на лечението.

Хиперпролактинемия
Зипразидон може да повиши стойностите на пролактин, също както и другите антагонисти на допаминовите D2 рецептори. След прилагане на вещества, повишаващи стойностите на пролактина, се съобщава за поява на нарушения като галакторея, аменорея, гинекомастия и импотентност. Продължителната хиперпролактинемия, когато е свързана с хипогонадизъм, може да доведе до понижаване на костната плътност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Лекарствени продукти, повлияващи ЦНС/алкохол
Като се имат предвид основните ефекти на зипразидон, трябва да се подхожда внимателно, когато се приема в комбинация с други централно действащи лекарствени продукти и алкохол.

Ефект на зипразидон върху други лекарствени продукти
In vivo проучване с декстрометорфан показва липса на забележимо инхибиране на CYP2D6 при плазмени концентрации 50% по-ниски от тези, които се получават след приложение на 40 mg зипразидон два пъти дневно. *In vitro* данни сочат, че зипразидон може да е умерен инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4. Малко вероятно е обаче, зипразидон да повлияе в клинично значима степен фармакокинетиката на лекарствени продукти, метаболизирани от тези изоензими на цитохром P450.

Перорални контрацептиви - приемът на зипразидон не е довел до значима промяна във фармакокинетиката на естроген (етинилестрадиол, субстрат на CYP3A4) или прогестеронови компоненти.

Литий - едновременният прием на зипразидон не е показал ефект върху фармакокинетиката на лития. Тъй като зипразидон и литий се свързват с промени в сърдечната проводимост, комбинацията може да обуслови риска от фармакодинамични взаимодействия, включително аритмии. Въпреки това в контролирани клинични изпитвания комбинирането на зипразидон с литий не показва повишен клиничен риск, в сравнение с лечение само с литий.

Данните за съпътстващо лечение с тимостабилизатора карбамазепин са ограничени. Фармакокинетичното взаимодействие между зипразидон и валпроат е малко вероятно, поради липсата на общи метаболитни пътища за двете лекарства. В клинично проучване едновременният прием на зипразидон и валпроат е показал, че средните концентрации на валпроат са в границите на терапевтичния диапазон, в сравнение с валпроат, прилаган с плацебо.

Влияние на други лекарствени продукти върху зипразидон
Инхибиторът на CYP3A4 - кетоконазол (400 mg/ден), който е инхибитор и на гликопротеин-P (p-gp), е повишил серумните концентрации на зипразидон с <40%. Серумните концентрации на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

S-метил-дихидрозипразидон и зипразидон сулфоксид, са били увеличени респективно с 55% и 8% по време на очакваното Tmax на зипразидон. Не е било наблюдавано допълнително удължаване на QTc. Малко вероятно е промените във фармакокинетиката, поради едновременно приложение на мощни CYP3A4 инхибитори и зипразидон, да са клинично значими. Следователно не се изисква коригиране на дозата. *In vitro* данни и данни от проучвания при животни предполагат, че зипразидон може би е субстрат на гликопротеин P (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.

Терапия с карбамазепин, 200 mg два пъти дневно в продължение на 21 дни е довела до намаление с около 35% на експозицията на зипразидон.

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

Серотонергични лекарствени продукти
В изолирани случаи има съобщения за серотонинов синдром, свързан във времето с терапевтичната употреба на зипразидон в комбинация с други серотонергични лекарствени продукти като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) (вж. точка 4.8). Симптомите на серотонинов синдром могат да включват объркване, възбуда, треска, изпотяване, атаксия, хиперрефлексия, миоклонус и диария.

Свързване с плазмените протеини
Зипразидон екстензивно се свързва с плазмените протеини. *In vitro* свързването на зипразидон с протеините в плазмата не се повлиява от варфарин или пропранолол, две лекарства с висок свързващ афинитет към протеините. Също така зипразидон не повлиява свързването на тези лекарства в човешката плазма. Следователно възможността за лекарствени взаимодействия със зипразидон, поради изместване от плазмените протеини, е малко вероятна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Проучванията за репродуктивна токсичност показват 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 провеждани проучвания при бременни жени. Тъй като опитът при хора е ограничен, приложението на зипразидон по време на бременност не се препоръчва, освен ако очакваната полза за майката надвишава възможния риск за плода.

Общи ефекти на антипсихотиците
Новородените, изложени на антипсихотици (включително зипразидон) по време на третия триместър на бременността са с риск от поява на нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертонус, хипотонус, тремор, сънливост, респираторен дистрес и нарушения на храненето. Ето защо е необходимо внимателно мониториране на новородените. ЗЕЛДОКС не бива да се прилага по време на бременност, освен ако не е изрично необходимо. Ако е необходимо спиране на лечението по време на бременността, то това не трябва да става изведнъж.

Кърмене
Няма подходящи и добре контролирани проучвания при кърмещи жени. Доклад от единичен случай показва, че зипразидон се открива в кърмата. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да не кърмят, ако получават зипразидон. Ако се налага лечение, кърменето трябва да се прекъсне.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Фертилитет
Няма подходящи и добре контролирани проучвания при жени и мъже с експозиция на зипразидон.

Контрацепция
Жените с детероден потенциал, получаващи зипразидон, трябва да бъдат посъветвани да използват подходящ метод за контрацепция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Зипразидон в перорална форма е прилаган в клинични проучвания (вж. точка 5.1) на около 6 500 възрастни. Най-честите нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания за шизофрения са били безсъние, сънливост, главоболие и възбуда. В клинични проучвания за биполярна 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 биполярна мания.
Всички нежелани лекарствени реакции са изброени по клас и честота: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежеланите реакции, изброени по-долу, могат също да бъдат асоциирани със съществуващо заболяване и/или съпътстващо лечение.

Системо-органен клас-честота	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на имунната система			Свръх-чувствителност	Анафилактична реакция	
Инфекции и инфестации		Ринит			
Нарушения на кръвта и лимфната система				Лимфопения, повишен брой еозинофили	
Нарушения на ендокринната система			Хипер-пролактинемия		
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит	Хипокалциемия	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас-честота	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Психични нарушения	Безсъние	Мания, възбуда, тревожност, безпокойство	Паническа атака, кошмари, нервност депресивен симптом, понижено либидо	Хипомания, брадифрения, аноргазмия, изравнен афект	
Нарушения на нервната система	Сънливост, главоболие	Дистония, екстрапирамидно нарушение, паркинсонизъм, късна дискинезия, дискинезия, хипертонус, акатизия, тремор, замаяност, седация	Синкоп, генерализирани тонично-клонични гърчове, атаксия, акинезия, синдром на неспокойните крака, нарушена походка, изтичане на слюнка, парестезия, хипоестезия, дизартрия, нарушено внимание, хиперсомния, летаргия	Злокачествен невролептичен синдром, серотонинов синдром, лицева слабост, пареза.	
Нарушения на очите		Замъглено зрение, зрителни нарушения	Окулогирусна криза, фотофобия, сухота в очите	Амблиопия, сърбеж в очите	
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, тинитус, болка в ушите		
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Палпитации	*Torsade de pointes*	
Съдови нарушения		Хипертония	Хипертонична криза, ортостатична хипотония, хипотония	Систолна хипертония, диастолна хипертония, лабилно кръвно налягане	Венозен емболизъм
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Стягане в гърлото, диспнея, орофарингеална болка	Ларингоспазъм, хълцане	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас-честота	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Стомашно-чревни нарушения		Повръщане, диария, гадене, запек, засилено слюноотделяне, сухота в устата, диспепсия	Дисфагия, гастрит, гастро-езофагиално рефлуксно заболяване, коремен дискомфорт, изменения на езика, флатуленция	Редки изпражнения	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Уртикария, макуло-папулозен обрив, акне, алопеция	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), псориазис, ангиоедем, алергичен дерматит, подуване на лицето, еритем, папулозен обрив, раздразнение на кожата	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна ригидност	Тортиколис, мускулни крампи, болка в крайниците, мускулно-скелетен дискомфорт, скованост на ставите	Тризмус	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Уринна инконтиненция, дизурия	Задържане на урина, енуреза	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				Синдром на отнемане при новороденото	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас-честота	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Нарушена сексуална функция при мъжете	Галакторея, гинекомастия, аменорея	Приапизъм, увеличена ерекция, еректилна дисфункция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, болка, астения, умора	Гръден дискомфорт, усещане за жажда	Горещи вълни	
Изследвания		Понижаване на теглото, повишаване на теглото	Удължен QT-интервал на ЕКГ, абнормни чернодробни функционални тестове	Увеличение на лактат дехидрогеназата в кръвта	

В краткосрочни и дългосрочни клинични проучвания със зипразидон при шизофрения и биполярна мания честотата на тонично-клонични припадъци и хипотония е била нечеста, възникваща при под 1% от лекуваните със зипразидон пациенти.

Зипразидон причинява леко до средно изразено дозозависимо удължаване на QT-интервала (вж. точка 5.1). В клиничните проучвания при шизофрения удължаване с 30 до 60 msec е наблюдавано при 12,3% (976/7 941) от електрокардиограмите на лекувани със зипразидон пациенти и при 7,5% (73/975) от електрокардиограмите на пациенти на плацебо. Удължаване с > 60 msec е наблюдавано при 1,6% (128/7 941) и 1,2% (12/975) от електрокардиограмите съответно на пациенти, лекувани със зипразидон и с плацебо. Честотата на удължаване на QTc интервала над 500 msec е била 3 от общо 3 266 (0,1%) при пациентите, лекувани със зипразидон и 1 от общо 538 (0,2%) при пациентите на плацебо. Сравними резултати са наблюдавани в клиничните проучвания за биполярна мания.

В дългосрочните проучвания при шизофрения, в 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 до нормални стойности без прекъсване на лечението. В допълнение, потенциалните клинични изяви (напр. гинекомастия и нарастване на гърдите) са били редки.

<u>Педиатрична популация</u>

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с биполярно разстройство (възраст 10-17 години), най-честите нежелани реакции (с честота на съобщаване > 10%), са седация, сънливост, главоболие, умора, гадене, замаяност, повръщане, намален апетит и екстрапирамидно 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 екстрапирамидно 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 седация и сънливост.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Зипразидон се свързва с леко до средно дозозависимо удължаване на QT-интервала в педиатричните клинични изпитвания, подобно на това, наблюдавано при популацията на възрастни. Тонично-клонични припадъци и хипотония не са докладвани в плацебо-контролирани педиатрични клинични изпитвания при биполярно 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" № 6, София 1303, тел. +359 2 8903 417, www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Опитът със зипразидон при предозиране е ограничен. Най-голямото потвърдено еднократно поглъщане на зипразидон е 12 800 mg. В този случай са били съобщени екстрапирамидни симптоми и QTc интервал от 446 msec (без сърдечни последствия). По принцип, най-често съобщаваните симптоми след предозиране са екстрапирамидни симптоми, безсъние, тремор и тревожност.

Възможността за притъпена чувствителност, припадъци или дистонични реакции в областта на главата и врата след предозиране може да създаде риск от аспирация при индуциран емезис. Незабавно трябва да се започне с мониториране на сърдечно-съдовата функция и трябва да се предвиди продължително електрокардиографско мониториране, за да се открият възможни аритмии. Няма специфичен антидот на зипразидон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотик, индолов дериват, АТС код: N05A E04

Зипразидон има висок афинитет към допаминовите рецептори тип 2 (D_2) и значително по-висок афинитет към серотониновите рецептори тип 2_A ($5HT_{2A}$). Рецепторната блокада 12 часа след еднократна доза от 40 mg зипразидон е била над 80% за серотонин тип 2_A 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)-рецептори. Зипразидон демонстрира пренебрежителен афинитет към мускариновите M(1)-рецептори.

Зипразидон е доказан антагонист както на серотониновите тип 2_A ($5HT_{2A}$), така и на допаминовите тип 2 (D2) рецептори. Предполага се, че терапевтичната активност е медиирана отчасти чрез тази комбинация на антагонистични въздействия. Зипразидон също е мощен антагонист на $5HT_{2C}$ и $5HT_{1D}$ рецепторите, мощен агонист на $5HT_{1A}$ рецептора и инхибира невроналния обратен захват на норадреналин и серотонин.

Допълнителна информация от клинични проучвания

Шизофрения
В 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 групите със зипразидон.
В това проучване, което включва болни и с позитивни, и с негативни симптоми на шизофрения,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ефективността на зипразидон е демонстрирана и по отношение на позитивните, и по отношение на негативните симптоми.

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

В двойносляпо 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 постмаркетингово проучване за безопасност
Рандомизирано постмаркетингово проучване на 18 239 пациента с шизофрения с период на проследяване от 1 година е проведено, за да се определи дали ефектът на зипразидон върху QTc-интервала е свързан с увеличен риск от смъртност, която не е вследствие на самоубийство. Това проучване, което е проведено в условията на реалната клинична практика показва, че няма разлика в степента на общата смъртност, която не е вследствие на самоубийство при лечение със зипразидон и оланзапин (основна крайна цел). Проучването показва също, че няма разлика във вторичните крайни цели на смъртността поради различни причини, смъртността вследствие на самоубийство, смъртността вследствие на внезапна смърт, но е наблюдавана не-значимо числено по-висока честота на сърдечно-съдова смъртност в групата със зипразидон. Статистически значимо по-висока честота на обща хоспитализация, дължаща се основно на разлика в броя на психиатрични хоспитализаци, е наблюдавана също в групата на зипразидон.

Биполярна мания
Ефикасността на зипразидон при възрастни с мания е установена в две плацебо-контролирани, двойнослепи, триседмични изпитвания, които сравняват зипразидон с плацебо и едно двойно-сляпо дванадесетседмично изпитване, което сравнява зипразидон с халоперидол и плацебо. Тези проучвания включват около 850 пациента, отговарящи на критериите на DSM-IV за биполярно разстройство тип I с остър маниен или смесен епизод, с или без психотични прояви. Изходното наличие на психотични прояви в изпитванията бе 49,7%, 34,7% или 34,9%. Ефикасността е оценена чрез Скалата за оценка на мания (Mania Rating Scale – MRS). Скалата за Глобално клинично впечатление – Тежест (CGI-S, Clinical Global Impression – Severity) бе или една от първичните, или основна 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 (3 седмици), сравнено с плацебо. В дванадесетседмичното изпитване лечението с халоперидол (средна дневна доза 16 mg) предизвика 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.

Ефикасността на зипразидон при лечение на биполярно разстройство тип I при педиатрични пациенти (на възраст 10 до 17 години) бе оценено в едно четириседмично плацебо-контролирано проучване (n=237) на хоспитализирани или амбулаторно болни, които отговарят на критериите на DSM-IV за биполярно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди, с или без психотични прояви и имащи Y-MRS резултат ≥17 от изходната линия. Това двойносляпо, плацебо-контролирано проучване сравнява перорален зипразидон на гъвкав дозов режим (80-160 mg/ден (40-80 mg два пъти дневно) в две отделни дози за пациенти с тегло ≥45 kg; 40-80 mg/ден два пъти дневно (20-40 mg два пъти дневно) за пациенти с тегло <45 kg) спрямо плацебо. Зипразидон е приеман като единична доза от 20 mg през първия ден, след което титриран през 1-2 седмици, в две дневни дози, до прицелен диапазон от 120-160 mg/ден

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

за пациенти с тегло ≥45 kg или 60-80 mg/ден за пациенти с тегло <45 kg. Позволена е асиметрична дозировка, със сутрешни дози 20 mg или 40 mg по-ниски от вечерните дози. Зипразидон е по-добър от плацебо по отношение на промяната на общия резултат по Y-MRS на седмица 4, спрямо този на изходно ниво. В това клинично проучване, основните приемани дневни дози са били съответно 119 mg и 69 mg при пациенти с тегло ≥45 kg и <45 kg.

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

Педиатрични проучвания

Биполярна мания
Безопасността на зипразидон е оценена при 237 педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години), които са участвали в многодозови клинични проучвания при биполярна мания; общо 31 педиатрични пациенти с биполярно разстройство тип I са приемали перорален зипразидон за поне 180 дни.

В 4-седмично проучване при педиатрични пациенти (от 10 до 17 години) с биполярна мания, няма разлики между пациентите, приемащи зипразидон и плацебо в средната промяна на телесното тегло, стойностите на глюкоза на гладно, общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите, спрямо изходните стойности.

Ефикасността на зипразидон при лечението на биполярно разстройство тип I е оценена в постмаркетингово проучване при педиатрични пациенти (n = 171 [популация за безопасност]; n = 168 [популация ITT]), които отговарят на критериите на DSM-5 за биполярно разстройство тип I (маниакално или смесено) в изходно ниво. Проучването сравнява перорален зипразидон с гъвкаво дозиране (80-160 mg/ден [40-80 mg два пъти дневно] за пациенти с тегло ≥ 45 kg; 40-80 mg/ден [20-40 mg два пъти дневно] за пациенти с тегло < 45 kg) с плацебо за период от 4 седмици. Проучването демонстрира, че зипразидон превъзхожда плацебо по отношение на промяната от изходното ниво до седмица 4 по отношение на общия резултат по Y-MRS. В проучването не се наблюдават съществени разлики между пациентите на зипразидон и плацебо в средната промяна спрямо изходното ниво по отношение на телесното тегло, нивата на глюкоза на гладно, общ холестерол, LDL холестерол или триглицериди.

Няма дългосрочни двойнослепи клинични изпитвания, проучващи ефикасността и поносимостта на зипразидон при деца и юноши.

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

Шизофрения
Програмата за шизофрения при деца е краткосрочно, 6-седмично, плацебо-контролирано проучване (A1281134), последвано от открито 26-седмично проследяващо проучване (A1281135), проектирано да предостави информация относно ефикасността, безопасността и поносимостта при перорално приложение на зипразидон (40-80 mg два пъти дневно с храна) по време на дългосрочното му приложение при участници в юношеска възраст от 13 до 17 години (включително) с шизофрения. Педиатричното проучване на ЗЕЛДОКС при шизофрения е прекратено от Pfizer, поради липса на ефикасност (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Пиковите серумни концентрации на зипразидон след многократен перорален прием по време на хранене обикновено се достигат от 6 до 8 часа след приема. Абсолютната бионаличност за доза 20 mg, приета по време на хранене, е 60%. Фармакокинетични проучвания показват, че бионаличността на зипразидон се увеличава до 100% при прием по време на хранене. Въпреки това се препоръчва зипразидон да се приема с храна.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Разпределение
Обемът на разпределение е около 1,1 l/kg. Зипразидон се свързва над 99% с протеините в серума.

Биотрансформация и елиминиране
Средното пределно време на полуелиминиране на зипразидон след перорален прием 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. Около 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 след хранене.

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, зипразидонов сулфоксид и S-метил-дихидрозипразидон. Непроменението зипразидон представлява около 44% от общия свързан с лекарството материал в серума.

Зипразидон се метаболизира основно чрез два пътя: редукция и метилиране до S-метил-дихидрозипразидон, което представлява около две трети от метаболизма и оксидативен метаболизъм, който представлява останалата една трета. *In vitro* проучванията, използващи човешки чернодробни субклетъчни фракции, показват, че S-метил-дихидрозипразидон се генерира в две стъпки. Тези проучвания показват, че първата стъпка е медиирана основно чрез химична редукция от глутатион, както и чрез ензимна редукция от алдехид оксидаза. Втората стъпка е метилиране, медиирано от тиол метилтрансфераза. *In vitro* проучванията показват, че CYP3A4 е основният цитохром P450, катализиращ оксидативния метаболизъм на зипразидон, с незначителен потенциален принос на CYP1A2.

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

Специфични популации
Фармакокинетичният скрининг на пациенти не е дал някакви значими фармакокинетични 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 от 10 до 17 години е била подобна на тази при възрастни след коригиране на разликите спрямо телесното тегло.

В съответствие с факта, че бъбречният 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 бъбречна функция. Експозициите при болни с леко (креатининов клирънс 30-60 ml/min), средно тежко (креатининов клирънс 10-29 ml/min) и тежко (изискващо диализа) увреждане са били 146%, 87% и 75% от тези при здрави хора (креатининов клирънс над 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 са били с 30% по-високи и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

пределното време на полуелиминиране е било с около 2 часа по-дълго, 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

Предклиничните данни за безопасност за перорален зипразидон, получени при общоприетите проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал, не предполагат специална опасност при хора. В репродуктивни проучвания при плъхове и зайци зипразидон не е показал тератогенност. Нежелани ефекти върху фертилитета и малки с намалено тегло са съобщени при дози, които причиняват токсични ефекти при майката като намалено наддаване на тегло. При плазмени концентрации при майките, които при екстраполиране 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

Съдържание:
Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано царевично нишесте
Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка:
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Натриев лаурил сулфат (натриев додецилсулфат)
Индиготин (E132, само в 20 mg и 40 mg капсули)

Печатно мастило:
Шеллак
Пропилен гликол (E1520)
Амониев хидроксид (E527)
Калиев хидроксид (E525)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Зипразидон капсули са опаковани в алуминиеви PVC/PVA блистери, поставени в картонени кутии.

Опаковката съдържа 10, 14, 30 или 56 капсули.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Виатрис ЕООД
офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 mg твърди капсули - 20020658
40 mg твърди капсули - 20020659
60 mg твърди капсули - 20020660

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

Дата на първо разрешаване: 01 август 2002 г.
Дата на последно подновяване: 11 октомври 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *