

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта	Приложение 1
Към Рег. №	ПРОДУКТА 20090581/577
Разрешение №	62192-3 12-04-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зипуел 40 mg твърди капсули
Zipwell 40 mg hard capsules

Зипуел 60 mg твърди капсули
Zipwell 60 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зипуел 40 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа zipразидонов хидрохлорид (*ziprasidone hydrochloride*), еквивалентен на 40 mg zipразидон (*ziprasidone*).

Зипуел 60 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа zipразидонов хидрохлорид (*ziprasidone hydrochloride*), еквивалентен на 60 mg zipразидон (*ziprasidone*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

40 mg капсули: Твърди желатинови капсули размер 4 със синьо тяло и синьо капаче

60 mg капсули: Твърди желатинови капсули размер 3 с бяло тяло и бяло капаче

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зипуел е показан за лечение на шизофрения при възрастни.

Зипуел е показан за лечение на манийни и смесени епизоди с умерена тежест при биполарно разстройство при възрастни, деца и юноши на възраст 10 - 17 години (предотвратяване на епизоди на биполарно разстройство не е доказано, вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза за активно лечение на шизофрения и биполарна мания е 40 mg zipразидон два пъти дневно по време на хранене. Впоследствие, дневната доза може да бъде коригирана според индивидуалния клиничен статус до максимална доза от 80 mg два пъти дневно. Ако е показано, максималната препоръчвана доза може да бъде достигната още на третия ден от лечението.



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

При поддържащо лечение на шизофрения, на пациентите трябва да се прилага най-ниската ефективна доза; в много случаи доза от 20 mg два пъти дневно може да бъде достатъчна.

Старческа възраст

Обикновено по-ниска начална доза не е показана, но е добре да се има предвид при пациенти на и над 65 години, когато клиничните данни го изискват.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Биполарна мания

Препоръчаната доза за активно лечение на биполарна мания при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) е еднократна доза от 20 mg в ден 1, приета по време на хранене. След това, зипразидон трябва да се приема два пъти дневно по време на хранене и дозата трябва да се титрира в продължение на 1 - 2 седмици до таргетния интервал от 120 – 160 mg/дневно при пациенти с тегло ≥ 45 kg, или до таргетния интервал от 60 – 80 mg/дневно при пациенти с тегло < 45 kg. Следователно, дозирането трябва да се коригира на базата на индивидуалния клиничен статус в граници от 80 – 160 mg/дневно при пациенти с тегло ≥ 45 kg или 40 – 80 mg/дневно при пациенти с тегло < 45 kg. Асиметрична дозировка, със сутрешни дози 20 mg или 40 mg по-ниски от вечерните дози, са били разрешени при клинични проучвания (вж. точка 4.4, 5.1 и 5.2).

От особено значение е да не се превишава максималната доза в зависимост от теглото на пациента, 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 свързва с дозозависимо удължаване на QT интервала (вж. точка 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 поглъщат цели, без да се дъвчат и трябва да се вземат по време на хранене. Важно е капсулите да не се дъвчат, тъй като това може да повлияе на степента на абсорбция от червата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Установен удължен QT- интервал. Вроден синдром на удължен QT-интервал. Прекъсване наскоро остър миокарден инфаркт. Декомпенсирана сърдечна недостатъчност. Аритмии, лекувани с антиаритмични лекарствени продукти клас I A или III.



Съпътстващо лечение 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, мефлокин, сертиндол или цизаприд (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и мерки за употреба

За да се определи при кои пациенти лечението със зипразидон не е препоръчително, е необходимо да се снесе анамнеза, включително фамилна, както и да се направи преглед на пациента (вж. точка 4.3).

QT- интервал

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

Зипразидон не бива да бъде прилаган в комбинация 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 хипокалемия и хипомагниезия, увеличават риска от малигнени аритмии и трябва да се коригират преди да се започне лечение със зипразидон. Ако се лекуват пациенти със стабилно сърдечно заболяване, трябва да се има предвид разчитане на ЕКГ преди да се започне лечението.

Ако се появят 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. Ако QT- интервалът е > 500 msec, се препоръчва спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Има редки пост-маркетингови съобщения за torsade de pointes при пациенти, приемащи зипразидон, при които са налице множество рискови фактори.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на зипразидон при лечение на шизофрения при деца и юноши не са установени (вж. точка 5.1).

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е рядък, но потенциално фатален комплекс, за който се съобщава при приложението на антипсихотични лекарствени продукти, включително зипразидон. Лечението на НМС трябва да включва незабавно прекратяване на прилагането на всички антипсихотични лекарствени продукти.

Тежки кожни нежелани реакции

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) е докладвана при експозиция със зипразидон. DRESS е 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.

При експозиция със зипразидон са докладвани и други тежки кожни нежелани реакции, като синдром на Стивънс-Джонсън.

Тежките кожни нежелани реакции понякога са фатални. При настъпване на тежки кожни нежелани реакции лечението със зипразидон се прекратява.

Тардивна дискинезия

Възможно е след продължително лечение зипразидон да предизвика тардивна дискинезия и други екстрапирамидни синдроми. Известно е, че към тази категория симптоми са предразположени най-вече пациенти с биполарно разстройство. Това се наблюдава по-често при продължително лечение и с напредване на възрастта. Ако се появят признаци и симптоми



на тардивна дискинезия, трябва да се предприеме понижаване на дозата или прекратяване на лечението със зипразидон.

Падания

Зипразидон може да предизвика сомнолентност, замаяност, постурална хипотония, нарушение на походката, което може да доведе до падания. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с по-висок риск и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (напр. при пациенти в старческа възраст или изтощени пациенти) (вж. точка 4.2).

Припадъци

Препоръчва се внимание при пациенти с анамнеза за припадъци.

Чернодробно увреждане

Липсва опит при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и при тази група зипразидон трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Повишен риск от мозъчносъдови инциденти при популацията пациенти с деменция

В рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с деменция след приложение на някои атипични антипсихотици е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчносъдови инциденти. Механизмът на този повишен риск не е известен. Повишен риск не може да бъде изключен след приложение на други антипсихотици или при други групи пациенти. Зипуел трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

Данни от две големи наблюдателни проучвания показват, че при пациентите в старческа възраст с деменция, които са лекувани с антипсихотици има леко повишен риск от смърт и/или потенциални мозъчно-съдови нежелани събития в сравнение с тези, които не са лекувани. Няма достатъчно данни, за да се даде категорична оценка на точната степен на риска и причината за повишения риск не е известна.

Зипуел не е разрешен за употреба за лечение на свързани с деменция поведенчески нарушения.

Венозен тромбоемболизъм

Съобщени са случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), свързани с употребата на антипсихотични лекарствени продукти. 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 превантивни мерки.

Приапизъм

Случаи на приапизъм са докладвани при употребата на антипсихотици, включително зипразидон. Тази нежелана реакция, както се наблюдава и при други психотропни лекарства, изглежда не е дозозависима и не зависи от продължителността на лечението.

Хиперпролактинемия

Както и други лекарства, които антагонизират допамин D2 рецептори, така и зипразидон може да повиши стойностите на пролактина. При приложение на съединения, увеличаващи пролактина се съобщава за нарушения, като галакторея, аменорея, гинекомастия и импотентност. Продължителната хиперпролактинемия, когато е свързана с хипогонадизъм може да доведе до намаляване на костната плътност.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, може да се каже, че практически не съдържа натрий.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Лекарствени средства, 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, че не се наблюдава значително 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 би е умерен инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4. Малко вероятно е обаче зипразидон да повлияе фармакокинетиката на лекарствени средства, метаболизиращи от тези изоформи на цитохром P450 в клинично значима степен.

Приемът на перорални контрацептиви и зипразидон води до незначителни промени във фармакокинетиката на естроген (етинилестрадиол, субстрат на CYP3A4) или прогестероновите компоненти.

Едновременният прием на зипразидон и литий не е показал ефект върху фармакокинетиката на лития.

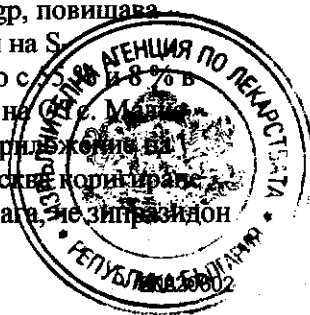
Тъй като зипразидон и литий се свързват с промени в сърдечната проводимост, комбинацията може да обуслови риск от фармакодинамични взаимодействия, включително аритмии. Въпреки това, по време на контролирани клинични изпитвания, след приложение на комбинацията от зипразидон плюс литий не се наблюдава повишен клиничен риск, в сравнение с литий самостоятелно.

Данните за съпътстващо лечение с тимостабилизатора карбамазепин са ограничени.

Фармакокинетично взаимодействие между зипразидон и валпроат е малко вероятно, поради липсата на общи метаболитни пътища за двете лекарства. В проучване при пациенти, при едновременно приложение на зипразидон и валпроат се наблюдава, че средните концентрации на валпроат са в рамките на терапевтичния диапазон, спрямо валпроат прилаган с плацебо.

Влияние на други лекарствени средства върху зипразидон

Инхибиторът на CYP3A4 кетоконазол (400 mg/ден), който инхибира също p-gp, повишава плазмените концентрации на зипразидон с < 40 %. Плазмените концентрации на S-метилдихидрозипразидон и зипразидон сулфоксид се увеличават респективно с 18 % и 14 % очакваното T_{max} на зипразидон. Не е наблюдавано допълнително удължаване на T_{max} . Малко вероятно е промените във фармакокинетиката, дължащи се на съпътстващо приложение на мощни CYP3A4 инхибитори да са клинично значими, следователно не се изисква коригиране на дозата. От *in vitro* данни и данни от проучвания върху животни се предполага, че зипразидон



може да бъде субстрат на Р-гликопротеина (p-gr). *In vivo* значимостта при хора остава неизвестна. Тъй като зипразидон е субстрат на CYP3A4 и индуцирането на CYP3A4 и p-gr е свързано, едновременно приложение с индуктори на CYP3A4 и p-gr, като карбамазепин, рифампин и жълт кантарион може да понижи концентрациите на зипразидон.

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

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

Серотонинергични лекарствени продукти

В изолирани случаи има съобщения за серотонинов синдром, свързан по време с терапевтична употреба на зипразидон в комбинация с други серотонинергични лекарствени средства, като SSRIs (вж. точка 4.8). Признаците на серотонинов синдром могат да бъдат: обърканост, възбуда, фебрилитет, повишено изпотяване, атаксия, хиперрефлексия, миоклонус и диария.

Свързване с протеините

Зипразидон се свързва в значителна степен с плазмените протеини. *In vitro* свързването на зипразидон с плазмените протеини не се повлияват от варфарин и пропранолол, две силно протеин-свързващи лекарства; зипразидон също не оказва влияние върху свързването на тези лекарства в човешката плазма. По този начин, възможността за лекарствено взаимодействие със зипразидон поради изместване е малко вероятна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

В проучванията за репродуктивна токсичност са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху репродуктивния процес при дози, свързани с токсичност и/или седиране на майката. Няма данни за тератогенност (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 потенциалния риск за плода.

Антипсихотици: при новородените, изложени на антипсихотици (включително зипразидон) по време на третия триместър от бременността съществува риск от поява на нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушения в храненето. Следователно, новородените трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Зипуел не трябва да се използва по време на бременност освен при категорична необходимост. Ако е необходимо прекратяване на лечението по време на бременност, то не трябва да се извършва рязко.

Кърмене

Няма подходящи и добре-контролирани проучвания при лактиращи жени. Доклад от един клиничен случай показва, че зипразидон се открива в кърмата. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да не кърмят, ако приемат зипразидон. Кърменето трябва да се прекрати, в случай че лечението със зипразидон е наложително.

Фертилитет

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



Контрацепция

Жени в детородна възраст, приемащи зипразидон, трябва да бъдат посъветвани да използват подходящ контрацептивен метод.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Зипразидон може да причини сънливост и може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които има вероятност да шофират или работят с машини, трябва да бъдат предупредени за това.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Перорално зипразидон е прилаган в клинични проучвания (вж. точка 5.1) на около 6 500 възрастни пациенти. Най-честите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при проучванията на пациенти с шизофрения са инсомния, сомнолентност, главоболие и възбуда. В клиничните проучвания при пациенти с биполарна мания най-честите нежелани лекарствени реакции са седация, главоболие и сомнолентност.

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

Всички нежелани лекарствени реакции са изброени по клас и 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 $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Нежеланите реакции, изброени по-долу, могат да бъдат асоциирани с основно заболяване и/или съпътстващо лечение.

Системо органи класове	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	С неизвестна честота (не може да се установи от наличните данни)
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	Анафилактична реакция	
Инфекции и инфестации		Ринит			
Нарушения на кръвта и лимфната система				Лимфопения, повишен брой еозинофили	
Нарушения на ендокринната система			Хиперпролактинемия		
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит	Хипокалциемия	
Психични нарушения	Инсомния	Мания, възбуда, тревожност, безпокойство	Паническа атака, кошмари, нервност, депресивни симптоми, намалено	Хипомания, брадикардия, аноргазмия, изравнен а	



Системо органи класове	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10000 до <1/1000	С неизвестна честота (не може да се установи от наличните данни)
			либидо		
Нарушения на нервната система	Сомнолентност, главоболие	Дистония, екстрапирамидни разстройства, паркинсонизъм, тардивна дискинезия, дискинезия, хипертонус, акатизия, тремор, замаяност, седация	Синкоп, grand mal конвулсии, атаксия, акинезия, синдром на неспокойните крака, нарушение на походката, слюноотделяне, парестезия, хипоестезия, дизартрия, нарушение на вниманието, хиперсомния, летаргия	Невролептичен малигнен синдром, серотонинов синдром, смъкване на лицето, парези	
Нарушения на очите		Замъглено зрение, зрителни увреждания	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	
Стомашно-чревни нарушения		Повръщане, диария, гадене, запек, хиперсекреция на слюнката, сухота в устата, диспепсия	Дисфагия, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, коремен дискомфорт, нарушение на езика, флатуленция	Диарични изпражнения	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Уртикария, макуло-папулозен обрив, акне,	Лекарствена реакция с еозинофилия системни	



Системо органи класове	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10000 до <1/1000	С неизвестна честота (не може да се установи от наличните данни)
			алопеция	симптоми (DRESS), псориазис, ангиоедем, алергичен дерматит, оток на лицето, еритема, папулозен обрив, кожно дразнене	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна ригидност	Тортиколис, мускулни спазми, болка в крайниците, мускулно- скелетен дискомфорт, скованост на ставите	Тризмус	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инконтиненция на урината, дизурия	Ретенция на урина, енуреза	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				Абстинентен синдром у новороденото	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Сексуална дисфункция при мъже	Галакторея, гинекомастия, аменорея	Приапизъм, увеличена ерекция, еректилна дисфункция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, болка, астения, умора	Дискомфорт в областта на гърдите, жажда	Усещане за горещина	
Изследвания		Намалено тегло, увеличено тегло	Удължен QT интервал на ЕКГ, отклонения в изследванията на чернодробната функция	Повишена лактатдехидро- геназа в кръвта	

В краткотрайни и продължителни клинични проучвания със зипразидон при шизофрения и биполарна мания, появата на тонично-клонични припадъци и хипотония е била редка, възникваща при под 1 % от лекуваните със зипразидон пациенти.



Зипразидон причинява слабо до умерено дозозависимо удължаване на QT-интервала (вж. точка 5.1). В клиничните проучвания при пациенти с шизофрения, удължаване с 30 до 60 msec е наблюдавано при 12,3 % (976/7 941) от електрокардиограмите на лекуваните 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 при пациенти с биполарна мания.

В продължителни 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 възстановявали до нормални стойности без прекъсване на лечението. Освен това, потенциалните клинични прояви (напр. гинекомастия и увеличение на гърдите) са били редки.

Педиатрична и юношеска популация с биполарна мания и юноши с шизофрения

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с биполарно разстройство (възрастов интервал 10 - 17 години), най-честите нежелани реакции (докладвани с честота > 10%) са седация, сънливост, главоболие, умора, гадене и замаяване. В плацебо-контролирано проучване при пациенти с шизофрения (възрастов интервал 13 – 17 години), най-честите нежелани реакции (докладвани с честота > 10%) са сънливост и екстрапирамидни нарушения. Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при тези пациенти като цяло е подобна на тази, наблюдавана при възрастни с биполарно разстройство, лекувани със зипразидон. Зипразидон се свързва с подобно слабо до умерено дозозависимо удължаване на QT интервала при клинични проучвания на педиатрични пациенти с биполарно разстройство и шизофрения, сравними с тези наблюдавани при популацията от възрастни. Тонично клонични припадъци и хипотония не се съобщават в плацебо-контролирани клинични проучвания при биполарно разстройство.

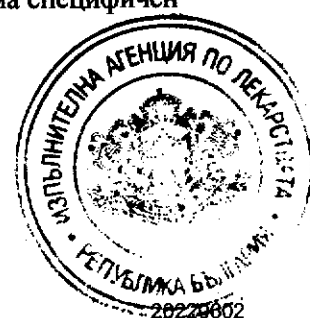
Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Опитът при предозиране на зипразидон е ограничен. Най-голямото потвърдено еднократно приемане на зипразидон е 12 800 mg. В този случай са наблюдавани екстрапирамидни симптоми и QTc интервал от 446 msec (без последствия за сърцето). По принцип, най-често съобщаваните симптоми при предозиране са екстрапирамидни симптоми, сънливост, тремор и тревожност.

Възможността за замъглено съзнание, припадъци или дистонични реакции на главата и врата след предозиране може да повиши риска от аспирация при предизвикване на повръщане. Незабавно трябва да се започне сърдечно-съдов мониторинг, включително продължителен електрокардиографски мониторинг, за да се открият възможни аритмии. Няма специфичен антидот на зипразидон.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици, индолови производни, 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 ($5HT_{2A}$). 12 часа след еднократна доза от 40 mg зипразидон, рецепторната блокада е била над 80 % за серотонин тип 2_A и над 50 % за D_2 при използване на позитронна емисионна томография (ПЕТ). Зипразидон също така взаимодейства със серотониновите рецептори $5HT_{2C}$, $5HT_{1D}$ и $5HT_{1A}$, като неговият афинитет към тези места е равен или по-висок от афинитета му към D_2 рецептора. Зипразидон има умерен афинитет към невроналните серотонинови и норадреналинови преносители. Зипразидон проявява умерен афинитет към хистамин $H(1)$ -и $\alpha(1)$ рецепторите. Зипразидон проявява незначителен афинитет към мускариновите $M(1)$ -рецептори.

Зипразидон е доказан антагонист както на серотониновите тип 2_A ($5HT_{2A}$), така и на допаминовите тип 2 (D_2) рецептори. Счита се, че терапевтичната активност се постига отчасти чрез тази комбинация от 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.

Допълнителна информация от клинични проучвания

Шизофрения

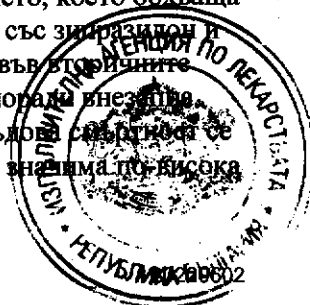
В 52-седмично проучване зипразидон ефективно поддържа клиничното подобрене след продължаване на терапията при пациенти, които са показали първоначално повлияване от лечението: няма ясни данни за връзката доза-отговор в групите със зипразидон. В това проучване, което включва болни и с позитивни, и с негативни симптоми на шизофрения, ефективността на зипразидон е демонстрирана както по отношение на позитивните, така и на негативните симптоми.

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

В двойно сляпо сравнително проучване при пациенти с шизофрения са проследени метаболитните параметри, в това число тегло, стойности на инсулина на гладно, общ холестерол и триглицериди, както и индекса 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 на безопасността:

Проведено е рандомизирано постмаркетингово проучване при 18 239 пациенти с шизофрения, с проследяване за 1 година, за да се определи дали влиянието на зипразидон върху QTc интервала е свързано с повишен риск от не-суицидна смъртност. В проучването, което обхваща мрежата на клиничната практика, не се наблюдава разлика между лечението със зипразидон и оланзапин (първичен критерий). Проучването не показва също така разлика във вторичните критерии – общата смъртност, смъртност поради самоубийство, смъртност поради внезапна смърт, въпреки това числено незначителна по-висока честота на сърдечно-съдова смъртност се наблюдава в групата на зипразидон. Също така, се наблюдава статистически значима по-висока



честота на хоспитализации по всякакви причини в групата на зипразидон, предимно поради различия в броя на хоспитализациите в психиатрията.

Биполарна мания

Ефикасността на зипразидон при възрастни с мания е установена в две плацебо контролирани, двойно-слепи, триседмични изпитвания, които сравняват зипразидон с плацебо и в едно двойно-сляпо дванадесетседмично изпитване, което сравнява зипразидон с халоперидол и плацебо. Тези изпитвания включват около 850 пациента, отговарящи на критериите на DSM-IV за биполарно разстройство тип I с остър маниакален или смесен епизод, със или без психотични прояви. Изходното наличие на психотични прояви в изпитванията е било 49,7 %, 34,7 % или 34,9 %. Ефикасността е оценена чрез скалата за оценка на мания (Mania Rating Scale- MRS), Скалата за пълната клинична оценка- (The Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-S) е била или една от първичните, или основна вторична променлива по отношение на ефикасността на тези изпитвания. Лечението със зипразидон (40-80 mg два пъти дневно, средна дневна доза 120 mg) води до статистически значимо по-голямо подобрене 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) 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.

Педиатрични проучвания

Биполарна мания

Ефективността на зипразидон при лечение на биполарно разстройство тип I при педиатрични пациенти (10 до 17-годишна възраст) е оценена в четири седмично плацебо-контролирано клинично проучване (n = 237) на хоспитализирани или амбулаторни пациенти, които изпълняват DSM-IV критериите за биполарно разстройство тип I, манични или смесени епизоди със или без психотични прояви и притежаващи Y-MRS скор ≥ 17 на база изходно ниво. Това двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване сравнява гъвкаво дозирания перорално прилаган зипразидон (80 – 160 mg/ден (40 – 80 mg BID), разделен на два приема, при пациенти с тегло ≥ 45 kg; 40 – 80 mg/ден (20 – 40 mg BID) при пациенти с тегло < 45 kg) с плацебо. Зипразидон е прилаган като еднократна доза от 20 mg на първия ден, след това дозата е титрирана в продължение на 1 – 2 седмици в две дневни дози, до таргетния диапазон от 120 – 160 mg/ден при пациенти с тегло ≥ 45 kg или 60 – 80 mg/ден при пациенти с тегло < 45 kg. Разрешено е асиметрично дозиране със сутрешни дози 20 mg или 40 mg по-ниски от вечерните дози. Зипразидон показва по-добри резултати от плацебо при промяна от изходното ниво до седмица 4 в общия Y-MRS скор. В това клинично проучване средните приложени дневни дози са били 119 mg и 69 mg при пациенти съответно с тегло ≥ 45 kg и < 45 kg.

Зипразидон е оценен за безопасност при 237 педиатрични пациенти (възраст: 10 до 17 години), които са участвали в клинични проучвания с многократно дозиране при биполарна мания; всички 31-ма педиатрични пациенти с биполарно разстройство тип I са приемали перорален зипразидон най-малко 180 дни.

В 4-седмично клинично проучване при педиатрични пациенти (10 - 17 години) с биполарна мания не е наблюдавана разлика между зипразидон и плацебо при средна промяна спрямо изходното ниво на телесно тегло, глюкоза на гладно, общ холестерол, LDL холестерол или ниво на триглицериди в кръвта.

Липсват продължителни двойно-слепи клинични изпитвания, проучващи ефикасността и поносимостта на зипразидон при деца и юноши.

Липсват продължителни клинични изпитвания, проучващи ефикасността на зипразидон за предотвратяване на рецидиви на манични/депресивни симптоми.



Шизофрения

Програмата за шизофрения в педиатричната популация включва краткосрочно, 6-седмично, плацебо-контролирано проучване (A1281134), последвано от 26-седмично открито удължено проучване (A1281135), което е предназначено да предостави информация за ефикасността, безопасността и поносимостта на перорално приложен зипразидон (40-80 mg два пъти дневно по време на хранене) при дългосрочното му приложение при юноши на възраст от 13 до 17 години (включително) с шизофрения. Педиатричното проучване при шизофрения е прекратено от притежателя на разрешението за употреба на референтния лекарствен продукт поради липса на ефикасност (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации на зипразидон след многократно перорално приложение с храна обикновено се достигат 6 до 8 часа след приема. Абсолютната бионаличност след прилагане на доза от 20 mg, приета с храната е 60%. Фармакокинетични проучвания показват, че бионаличността на зипразидон се увеличава до 100% при наличие на храна. Ето защо се препоръчва зипразидон да се приема с храна.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 1,1 l/kg. Зипразидон се свързва над 99% с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране

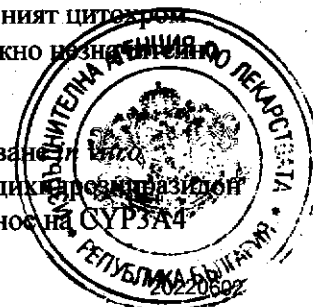
Средният терминален полуживот на зипразидон след перорално приложение е 6,6 часа. Равновесни концентрации се достигат в рамките на 1 - 3 дни. Средният клирънс на зипразидон, приложен интравенозно, е 5 ml/min/kg. Около 20 % от дозата се екскретират в урината и около 66% се елиминират с фекалиите.

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 начина, при което се получават четири основни циркулиращи метаболита: бензизотиазол пиперазин (ВІТР) сулфоксид, ВІТР сулфон, зипразидон сулфоксид и S-метилдихидрозипразидон. Непромененият зипразидон представлява около 44% от всички форми на зипразидон в серума.

Зипразидон се метаболизира основно по два пътя: редукция и метилиране до образуване на S-метилдихидрозипразидон, които представляват около две трети от метаболизма, и окисление, което представлява останалата една трета. В *in vitro* проучвания с човешки чернодробни субклетъчни фракции е установено, че S-метилдихидрозипразидон се образува в две стъпки. Тези проучвания показват, че първата стъпка се осъществява главно чрез химическа редукция от глутатион, както и чрез ензимна редукция от алдехидоксидаза. Втората стъпка е метилиране чрез тиол метилтрансфераза. *In vitro* проучвания показват, че CYP3A4 е главният цитохром Р450 ензим, катализиращ оксидативния метаболизъм на зипразидон с възможно незначително участие на CYP1A2.

Зипразидон, S-метилдихидрозипразидон и зипразидон сулфоксид при изпитване *in vitro* показват свойства, които 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 открива никакви значими фармакокинетични разлики между пушачи и непушачи.

Не са установени клинично значими разлики, свързани с възрастта или пола във фармакокинетиката на зипразидон. Фармакокинетиката на зипразидон при педиатрични пациенти от 10 до 17-годишна възраст е сходна с тази при възрастни, след корекция на разликите в 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 > 70 ml/min) след перорално приложение на 20 mg два пъти дневно в продължение на седем дни. Не е известно дали плазмените 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 с 30% по-високи, а крайният полуживот около 2 часа по-дълъг, отколкото при пациенти с нормална чернодробна функция. Не е установен ефектът на чернодробно увреждане върху серумните концентрации на метаболитите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал. В репродуктивни проучвания, проведени върху плъхове и зайци зипразидон не показва тератогенен потенциал. Нежелани ефекти върху фертилитета и малки с намалено тегло са установени 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 поколенията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Магнезиев стеарат

Колоиден, безводен силициев диоксид

Кроскармелоза натрий

Прежелатинизирано царевично нишесте

Капсули 40 mg

Тяло и капаче

Индиго кармин (E132)

Титанов диоксид (E171)

Желатин



Капсули 60 mg
Тяло и капаче
Титанов диоксид (E171)
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от OPA-AL-PVC/AL фолио и опаковка за таблетки от (HDPE) със запушалка (LDPE) и защитен пръстен и сушител (силикагел).

Видове опаковки:

Блистери: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 твърди капсули.
Опаковка за таблетки: 100 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20090581
Рег. № 20090574

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

Дата на първо разрешаване: 15.12.2009 г.
Дата на последно подновяване: 10.02.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



