# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 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

Всяка твърда капсула съдържа зипразидонов хидрохлорид *(ziprasidone hydrochloride),* еквивалентен на 40 mg или 60 mg зипразидон *(ziprasidone).*

# 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

Зипразидон е показан за лечение на шизофрения при възрастни.

Зипразидон е показан за лечение на манийни и смесени епизоди с умерена тежест при биполярно разстройство при възрастни, деца и юноши на възраст 10-17 години (предотвратяване на епизоди на биполярно 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 биполярна мания е 40 mg зипразидон 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.

Употреба при бъбречно увреждане

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

Употреба при чернодробно увреждане

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

Деца и юноши

*Биполярна мания*

Препоръчваната доза за активно лечение на биполярна 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 тигрира 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, дозировката 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. точка 4.4).

### **Начин на приложение**

Зипразидон трябва да се приема с храна.

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. Прекаран наскоро остър миокарден инфаркт. Декомпенсирана сърдечна недостатъчност. Аритмии, лекувани с антиаритмични лекарствени продукти клас IА 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 предпазни мерки при употреба

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

QТ- 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 хипомагнезиемия, 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.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

ПМС е рядък, но потенциално фатален комплекс, за който се съобщава при приложението на антипсихотични лекарствени продукти, включително зипразидон. Лечението на ЗНС 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 биполярно 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.

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 шшиденти при популацията пациенти с деменпия

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 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 Зипуел 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, т.е. 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 IА 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, метаболизирани от тези изоформи на цитохром Р450 в клинично значима степен.

Приемът на перорални контрацептиви и зипразидон води до незначителни промени във фармакокинетиката на естроген (етинилестрадиол, субстрат на CYP3А4) 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) повишава плазмените концентрации на зипразидон с < 40 %. Плазмените концентрации на S-метил-дихидрозипразидон и зипразидон сулфоксид се увеличават респективно с 55 % и 8 % в очакваното Тmax на зипразидон. Не е наблюдавано допълнително удължаване на QTc. 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. *In vitro* данни показват, че зипразидон е субстрат на Р-гликопротеин (p-GP). *In vivo* значимостта е неизвестна, но едновременното приложение с известни p-GP инхибитори, като верапамил, макролидни антибиотици, хинидин, итраконазол и ритонавир може да предизвика повишаване на плазмената концентрация на зипразидон. Едновременното приложение с p-GP индуктори, като рифампин и жълт кантарион може да понижи концентрациите на зипразидон, което трябва да се има предвид при едновременно приложение.

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 циместидин не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на зипразидон при вприем 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. По тази причина жени в детеродна възраст, приемащи зипразидон, трябва да бъдат посъветвани да използват подходящ контрацептивен метод. 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

Не е известно дали зипразидон се екскретира в кърмата. Ако приемат зипразидон, пациентките не трябва да кърмят. Кърменето трябва да се прекрати, в случай че лечението със зипразидон е наложително.

## 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 пациенти. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при проучванията на пациенти с шизофрения са седиране и акатизия. В клиничните проучвания при пациенти с биполярна мания най-честите нежелани реакции са седация, акатизия, екстрапирамидно нарушение и замаяност.

Таблицата по-долу съдържа нежеланите събития, установени при комбинирани краткотрайни (4-6 седмици) с фиксирана доза проучвания при пациенти с шизофрения и краткотрайни (3 седмици) с променлива доза проучвания при пациенти с биполярна мания с вероятна или възможна причинна връзка от лечението със зипразидон и с честота на възникване по-висока от тази при плацебо. Допълнително наблюдавани нежелани реакции, докладвани при пост- маркегинговия опит, са включени като нежелани реакции „С неизвестна честота” в курсив в списъка по-долу.

Всички нежелани 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) 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.

|  |  |
| --- | --- |
| **Снстемо-органни класове**  **Честота** | *Нежелани* **лекарствени реакции** |
| ***Инфекции и инфестацин*** | |
| *Редки:* | *Ринит* |
| ***Нарушения на метабплизма и храненето*** | |
| *Нечести:* | Увеличен апетит |
| *Редки:* | Хипокалциемия |
| ***Психични нарушения*** | |
| *Чести:* | Безпокойство |
| *Нечести:* | Възбуда, тревожност, стягане в гърлото, кошмари |
| *Редки:* | Пристъп на паника, депресивен симптом, брадифрения, потиснат афект, аноргазмия |
| *С неизвестна честота:* | Безсъние; мания/хипомания |
| ***Нарушения на нервната система*** | |
| *Чести:* | Дистония, акатизия, екстрапирамидно нарушение, паркинсонизъм, (включително ригидност тип „зъбчато колело”, брадикинезия, хипокинезия), тремор, замаяност, седация, сънливост, главоболие. |
| *Нечести:* | Генерализирани тонично-клонични гърчове, тардивна дискинезия, дискинезия, повишено слюноотделяне, атаксия, дизартрия, окулогирусна криза, нарушена концентрация, хиперсомния, хипоестезия, парестезия, летаргия |
| *Редки:* | Тортиколис, пареза, акинезия, хипертония, синдром на неспокойните крака |
| *С неизвестна честота:* | Невролептичен малигнен синдром; серотонинов синдром (вж. точка 4.5); отпуснатост на лицето |
| ***Нарушения на кръвта и лимфната система*** | |
| *Редки:* | Лимфопения, повишен брой на еозинофилите |
| ***Сърдечни нарушения*** | |
| *Нечести:* | Палпитации, тахикардия |
| *Редки:* | Удължаване на коригиран QT интервал на ЕКГ |
| *С неизвестна честота:* | Torsade de pointes (вж. точка 4.4) |
| ***Нарушения на очите*** | |
| *Чести:* | Замъглено зрение |
| *Нечести:* | Фотофобия |
| *Редки:* | Амблиопия, зрителни нарушения, сърбеж на очите, сухота в очите |
| ***Нарушения на ухото и лабиринта*** | |
| *Нечести:* | Вертиго, тинитус |
| *Редки:* | Болка в ушите |
| ***Съдови нарушения*** | |
| *Нечести:* | Хипертонична криза, хипертония, ортостатична хипотония, хипотония |
| *Редки:* | Систолна хипертония, диастолна хипертония, лабилно кръвно налягане |
| *С неизвестна честота:* | Синкоп, венозен тромбоемболизъм |
| ***Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*** | |
| *Нечести:* | Дисплея, възпалено гърло |
| *Редки:* | Хълцане |
| ***Стомашно-чревни нарушения*** | |
| *Чести:* | Гадене, повръщане, запек, диспепсия, сухота в устата, засилено слюноотделяне |
| *Нечести:* | Диария, дисфагия, гастрит, гастроинтестинален дискомфорт, оток на езика, удебелен език, флатуленция |
| *Редки:* | Гастроезофагеален рефлукс, неоформени изпражнения |
| *Редки:* | Болка в ушите |
| ***Нарушения на кожата и подкожната тъкан*** | |
| *Нечести:* | Уртикария, обрив, макуло-папулозен обрив, акне |
| *Редки:* | Псориазис, алергичен дерматит, алопеция, оток на лицето, еритема, папулозен обрив, кожно дразнене |
| *С неизвестна честота:* | Свръхчувствителност, ангиоедем, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) |
| ***Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*** | |
| *Чести:* | Мускулно-скелетна ригидност |
| *Нечести:* | Мускулно-скелетен дискомфорт, мускулни крампи, болка в крайниците, скованост на ставите |
| *Редки:* | Тризмус |
| ***Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*** | |
| *Редки:* | Инконтиненция на урина, дизурия |
| *С неизвестна честота:* | Енуреза |
| ***Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*** | |
| *Редки:* | Еректилна дисфункция, увеличена ерекция, галакторея, гинекомастия |
| *С неизвестна честота:* | Приапизъм |
| ***Нарушения на имунната система*** | |
| *С неизвестна честота:* | Анафилактична реакция |
| ***Хепатобилиарни нарушения:*** | |
| *Нечести:* | Повишени чернодробни ензими |
| *Редки:* | Патологични изследвания на чернодробната функция |
| ***Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*** | |
| *Чести:* | Астения, чувство на умора |
| *Нечести:* | Гръден дискомфорт, нарушена походка, болка, усещане за жажда |
| *Редки:* | Пирексия, горещи вълни |
| ***Изследвания*** | |
| *Редки:* | Увеличение на лактатдехидрогеназата в кръвта |
| ***Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период*** | |
| *С неизвестна честота:* | Симптом на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6) |

В краткотрайни и продължителни клинични проучвания със зипразидон при шизофрения и биполярна мания, появата на тонично-клонични припадъци и хипотония е била нечеста, 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 биполярна* мания.

В продължителни проучвания при шизофрения, в които зипразидон е прилаган като поддържаща терапия, нивата на пролакгин 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 популация

*Деца и юноши с биполярна мания и юноши с шизофрения*

В плацебо-контролирано проучване при пациенти с биполярно разстройство (възрастов интервал 10-17 години), най-честите нежелани реакции (докладвани с честота > 10%) са седация, сънливост, главоболие, умора, гадене и замайване. 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 нарушение. Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при тези пациенти като цяло е подобна на тази, наблюдавана при възрастни с биполярно разстройство, лекувани със зипразидон.

Зипразидон се свързва с подобно слабо до умерено дозозависимо удължаване на QT интервала при клинични проучвания на педиатрични пациенти с биполярно разстройство, сравними с тези наблюдавани при популацията от възрастни. Тонично клонични припадъци и хипотония не се съобщават в плацебо-контролирани клинични проучвания 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” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://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 СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици, индолови производни, АТС код: N05A Е04.

Зипразидон има висок афинитет към допаминовите рецептори тип 2 (Di) и значително по-висок афинитет към серотониновите рецептори тип 2A(5НТ2A). 12 часа след еднократна доза от 40 mg зипразидон, рецепторната блокада е била над 80 % за серотонин тип 2а и над 50 % за D2 при използване на позитронна емисионна томография (ПЕТ). Зипразидон също така взаимодейства със серотониновите рецептори 5НТ2С, 5НТ1D и SHT1A, като неговият афинитет към тези места е равен или по-висок от афинитета му към D2 рецептора. Зипразидон има умерен афинитет към невроналните серотонинови и норадреналинови преносители. Зипразидон проявява умерен афинитет към хистамин Н(1)-и α(1) рецепторите. Зипразидон проявява незначителен афинитет към мускариновите М(1)-рецептори.

Зипразидон е доказан антагонист както на серотониновите тип 2а(5НТ2а), така и на допаминовите тип 2 (D2) рецептори. Счита се, че терапевтичната активност се постига отчасти чрез тази комбинация от антагонистични въздействия. Зипразидон също е и мощен антагонист на 5НТ1C и 5HT1D рецепторите, мощен агонист на 5HT1A рецептора и инхибира невроналното обратно захващане на норадреналин и серотонин.

Допълнителна информация от клинични проучвания

*Шизофрения*

В 52-седмично проучване зипразидон ефективно поддържа клиничното подобрение 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.

*Биполярна 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 биполярно разстройство тип I с остър 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 подобрение и по двете скали MRS и GGI-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.

Ефективността на зипразидон при лечение на биполярно 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 биполярно разстройство тип I, манийни 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 267 педиатрични пациенти (възраст: 10 до 17 години), които са участвали в клинични проучвания с многократно дозиране при биполярна мания; всички 82-ма педиатрични пациенти с биполярно разстройство тип I са приемали перорален зипразидон най-малко 180 дни.

В 4-седмично клинично проучване при педиатрични пациенти (10-17 години) с биполярна 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 поносимостга на зипразидон при деца и юноши.

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

## 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 20 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 (ВГГР) сулфоксид, BITP сулфон, зипразидон сулфоксид и S-метил-дихидрозипразидон.

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 изпражненията 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 някакви 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 А или В), 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 екстраполирано 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.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20090581

Per. № 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