

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДАТА:

20.10.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zypsilа 20 mg capsules, hard
Zypsilа 40 mg capsules, hard
Zypsilа 60 mg capsules, hard
Zypsilа 80 mg capsules, hard

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зипсила 20 mg капсули, твърди

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

Зипсила 40 mg капсули, твърди

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

Зипсила 60 mg капсули, твърди

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

Зипсила 80 mg капсули, твърди

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

Помощни вещества:

	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Лактоза	57,43	114,86	172,30	229,73

За пълния списък на помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

20 mg капсули, твърди.

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

40 mg капсули, твърди.

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

60 mg капсули, твърди:

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



80 mg капсули, твърди;

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зипразидон е показан за лечение на шизофрения.

Зипразидон е показан за лечение на манийни или смесени епизоди с умерена тежест при биполарно разстройство (не е установено предотвратяване на епизоди на биполарно разстройство – виж раздел 5.1).

Лекарите трябва да имат предвид потенциала на зипразидон да удължава QT интервала (виж раздели 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

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

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

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

Пациенти в старческа възраст

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

Употреба при бъбречно увреждане

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

Употреба при чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробна недостатъчност трябва да се обсъди прилагането на по-ниски дози.

Употреба при деца и юноши

Зипсила не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към зипразидон или към някое от помощните вещества.



- Анамнеза за удължен QT-интервал. Вроден синдром на удължения QT интервал. Пресен остър инфаркт на миокарда. Декомпенсирана сърдечна недостатъчност. Аритмии, лекувани с антиаритмични лекарствени продукти клас IA и III.
- Едновременно лечение с лекарствени продукти, които удължават QT интервала, като антиаритмици клас IA и III, арсениев триоксид, халофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрон мезилат, мефлокин, сертиндол или цизаприд (виж раздели 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

QT интервал

Зипразидон причинява леко до умерено дозо-зависимо удължаване на QT-интервала (виж раздел 4.8). Затова зипразидон не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала (виж раздели 4.3 и 4.5). Препоръчва се внимание при пациенти със сигнификантна брадикардия.

Електролитни нарушения като хипокалиемия и хипомагнезиемия повишават риска от малегнени аритмии и трябва да се коригират преди да започне лечението със зипразидон. Ако се прилага при пациенти със стабилно сърдечно заболяване трябва да се обсъди ЕКГ преглед преди започване на лечението.

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

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

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на зипразидон при деца и юноши не е установена.

Злокачествен невролептичен синдром (ЗНС)

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

Късна дискинезия

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

Припадъци

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



Чернодробно увреждане

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

Лекарствени продукти, съдържащи лактоза

Тъй като капсулата съдържа лактоза като помощно вещество (виж раздел 6.1), пациентите с редки наследствени заболявания на галактозна непоносимост, дефицит на лактоза на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Повишен риск от мозъчно-съдови инциденти при дементни пациенти

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

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Лекарствени продукти, повлияващи ЦНС/ алкохол

Като се има предвид основното действие на зипразидон върху ЦНС се изисква повишено внимание при неговото комбиниране с други лекарствени продукти действащи върху ЦНС, включително и алкохол.

Ефект на зипразидон върху други лекарствени продукти

In vivo проучване с декстрометорфан не е показало значимо инхибиране на CYP2D6 при плазмени концентрации с 50% по-ниски от тези, които се получават при приложението на зипразидон в дози 40 mg два пъти дневно. In vitro данни сочат, че зипразидон може слабо да инхибира CYP2D6 и CYP3A4. Малко вероятно е, обаче, зипразидон да повлияе в клинично значима степен фармакокинетиката на лекарствени продукти, метаболизирани от тези изоензими на цитохрам P450.

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

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



Зипразидон и литий се свързват с промени в сърдечната проводимост, комбинирането им може да повиши риска от фармакодинамични взаимодействия, включително аритмии.

Има ограничени данни от едновременното приложение с препарати за овладяване на настроението като карбамазепин и валпроат.

Ефект на другите лекарствени продукти върху зипразидон

Инхибиторът на CYP3A4, кетоконазол (400 mg/дн.), е повишил серумните концентрации на зипразидон с < 40%. Очакваното T_{max} на зипразидон, серумните концентрации на S-метил-дихидрозипразидон са били увеличени с 55% и на зипразидон-сулфоксид с 8%. Не е било наблюдавано допълнително удължаване на QTc. Малко вероятно е промените във фармакокинетиката в резултат на едновременно приложение на мощни CYP3A4 инхибитори и зипразидон да са клинично значими затова не се изисква коригиране на дозата.

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

Няма данни за едновременно приложение с валпроат.

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

Серотонинергични лекарствени продукти

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

4.6 Бременност и кърмене

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

Употреба при бременност

Не са правени изследвания при бременни жени. Затова жени в детеродна възраст, получаващи зипразидон, трябва да бъдат посъветвани да използват подходящ метод за контрацепция. Тъй като опитът при хора е ограничен, приложението на зипразидон при бременни не се препоръчва освен, ако очакваната полза за майката не превишава възможния риск за плода.

Употреба при кърмене

Не е известно дали зипразидон се екскретира в кърмата. Пациентките, които получават зипразидон не трябва да кърмят. Ако се налага лечение, кърменето трябва да се преустанови.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Зипразидон е прилаган перорално в клинични проучвания при повече от 6500 души. Най-честите нежелани лекарствени реакции при клиничните проучвания за лечение на шизофрения са били седиране и акатисия. В клиничните проучвания за биполарна мания най-честите нежелани реакции са били седиране, акатисия, екстрапирамидно нарушение и замаяност.

Във всяка група в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени по начин на намаляване на сериозността на реакциите.

Нежеланите лекарствени реакции, които могат да възникнат по време на лечение със зипразидон са класифицирани в следните групи в зависимост от честотата:

- 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 ($< 1/10,000$), не са известни (не могат да се очакват от наличните данни).

Списъкът, по-долу, съдържа нежеланите събития, базирани на комбинирани краткосрочни (4-6 седмици), с фиксирана доза проучвания за шизофрения и краткосрочни (3 седмици), с променлива доза проучвания за биполарна мания с вероятна или възможна причинно-следствена връзка с лечението със зипразидон и които са възникнали с честота по-висока от плацебо.

Нарушения на кръвта и лимфната система

- редки: лимфопения

Сърдечни нарушения

- нечести: палпитации, тахикардия

Нарушения на ухото и лабиринта

- нечести: вертиго, тинитус
- редки: болка в ушите

Нарушения на очите

- чести: замъглено зрение
- нечести: фотофобия
- редки: амблиопия, зрителни нарушения, сърбеж на очите, сухота в очите

-

Гастроинтестинални нарушения

- чести: гадене, повръщане, констипация, диспепсия, сухота в устата, засилено слюноотделяне



- нечести: диария, дисфагия, гастрит, гастроинтестинален дискомфорт, оток на езика, задебелен език, флатуленция
- редки: гастроэзофагиален рефлукс, редки изпражнения

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение

- чести: астения, умора
- нечести: дискомфорт в гърдите, нарушена походка, болка, жажда
- редки: пирексия, горещи вълни

Инфекции и паразитози

- редки: ринит

Лабораторни изследвания

- нечести: повишени чернодробни ензими
- редки: удължен QT коригиран интервал на ЕКГ, абнормни чернодробни функционални тестове, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, увеличение на броя на еозинофилите

Нарушения на метаболизма и храненето

- нечести: повишен апетит
- редки: хипокалциемия

Скелетно-мускулни и съединително тъканни нарушения

- чести: мускулно-скелетна ригидност
- нечести: мускулно-скелетен дискомфорт, мускулни крампи, болка в крайниците, скованост на ставите
- редки: тризмус

Нарушения на нервната система

- чести: дистония, акатизия, екстрапирамидно нарушение, паркинсонизъм (включително ригидност тип „зъбчато колело“, брадикинезия, хипокинезия), тремор, замаяност, седиране, сънливост, главоболие
- нечести: генерализирани тонично-клонични гърчове, късна дискинезия, дискинезия, лигавене, атаксия, дизартрия, окулогирусна криза, нарушена концентрация, хиперсомния, хипоестезия, парестезия, летаргия
- редки: тортиколис, пареза, акинезия, хипертония, синдром на неспокойните крака

Психични нарушения

- чести: безпокойство
- нечести: възбуда, тревожност, стягане в гърлото, кошмари,
- редки: паническа атака, депресивен симптом, брадифрения, изравнен афект, аноргазмия

Бъбречни и уринарни нарушения

- редки: инконтиненция на урината, дизурия

Нарушения на половата система и гърдите

- редки: еректилна дисфункция, увеличена ерекция, галактория, гинекомастия

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения

- нечести: диспнея, възпаление на гърлото
- редки: хълцане



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- нечести: уртикария, обрив, макуло-папулозен обрив, акне
- редки: псориазис, алергичен дерматит, алоpecia, оток на лицето, еритема, папулозен обрив, раздразнение на кожата

Съдови нарушения

- нечести: хипертонична криза, хипертония, ортостатична хипотония, хипотония
- редки: систолна хипертония, диастолна хипертония, нестабилно кръвно налягане

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

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

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

Следните нежелани лекарствени реакции се базират на съобщения, получавани след пускането на пазара на zipразидон:

Сърдечни нарушения:

- torsade de pointes (виж раздел 4.4)

Нарушения на имунната система:

- анафилактични реакции

Нарушения на нервната система:

- злокачествен невролептичен синдром, серотонинов синдром (виж раздел 4.5)

Психични нарушения:

- безсъние, мания/хипомания

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

- свръхчувствителност, ангиоедем

Сърдечносъдови нарушения:

- синкоп

Нарушения на половата система и гърдите:

- приапизъм

4.9 Предозиране



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

Възможността за вратна ригидност, припадъци или дистонични реакции в областта на главата и врата след предозиране може да създаде риск от аспирация с предизвикване на повръщане. Сърдечно-съдовият мониторинг трябва да започне незабавно и трябва да включва продължително електрокардиографско мониториране, за да се открият възможни аритмии. Няма специфичен антидот на зипразидон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Зипразидон има висок афинитет към допаминовите рецептори тип 2 (D2) и значително по-висок афинитет към серотониновите рецептори тип 2A (5HT2A). Рецепторната блокада, 12 часа след еднократна доза от 40 mg, е била над 80% за серотонин тип 2A и над 50% за D2 което е установено с използването на позитронна емисионна томография (ПЕТ). Зипразидон също взаимодейства със серотониновите рецептори 5HT2C, 5HT1D и 5HT1A където неговият афинитет към тези места е еднакъв или по-висок, отколкото афинитета му към D2 рецептора. Зипразидон има умерен афинитет към невроналните серотонинови и норадреналинови преносители. Зипразидон демонстрира умерен афинитет към хистамин H (1) – и алфа (1)-рецепторите. Зипразидон демонстрира пренебрежителен афинитет към мускариновите M(1)-рецептори.

Зипразидон е доказан антагонист както на серотониновите тип 2A (5HT2A) така и на допаминовите тип 2 (D2) рецептори. Предполага се, че терапевтичната активност е медирана отчасти чрез тази комбинация на антагонистични въздействия. Зипразидон също е и мощен антагонист на 5HT2C и 5HT1D рецепторите, мощен агонист на 5HT1A рецептора и инхибира невроналното обратно захващане на норадреналин и серотонин.

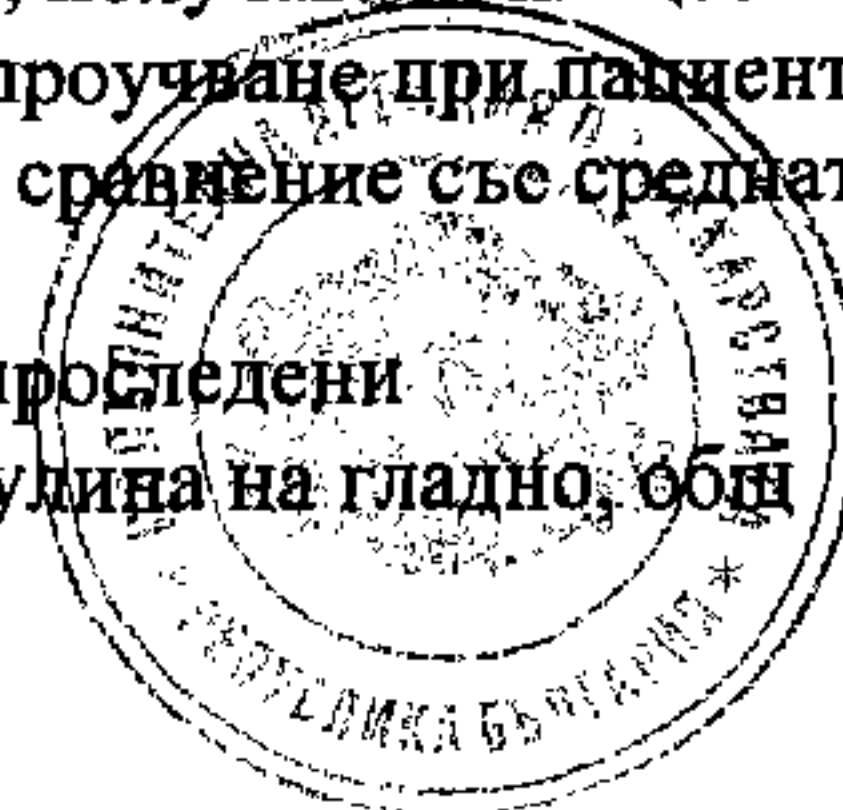
Допълнителна информация от клинични проучвания

Шизофрения

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

Честотата на повишаване на телесното тегло, съобщавана като нежелано събитие при краткосрочни (4-6 седмични) проучвания при шизофрения, е била по-ниска и идентична при пациентите, лекувани със зипразидон и при тези, получавали плацебо (и в двете групи 0.4%). В едногодишно плацебо-контролирано проучване при пациенти на зипразидон е наблюдавана средна загуба на тегло от 1-3 kg в сравнение със средната загуба от 3 kg при плацебо-третираните пациенти.

При двойно-сляпо сравнително проучване при шизофрения са проследени метаболитните параметри в това число тегло, стойности на инсулина на гладно, общ



холестерол и триглицериди, както и индексът на инсулинова резистентност (ИР). При пациентите на zipразидон не са наблюдавани значими промени от изходните стойности на тези метаболитни параметри.

Биполярна мания

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

Липсват дългосрочни клинични изпитвания, проучващи ефикасността на zipразидон за предотвратяване на рецидиви на манийни/депресивни симптоми.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: При перорално приложение на многократни дози zipразидон с храна, максималните серумни концентрации обикновено се достигат 6 до 8 часа след приема. Абсолютната бионаличност на доза 20 mg, приета с храна е 60%. Фармакокинетичните изследвания показват, че бионаличността на zipразидон се увеличава до 100%, ако се приема след хранене. Затова се препоръчва zipразидон да се приема по време на хранене.

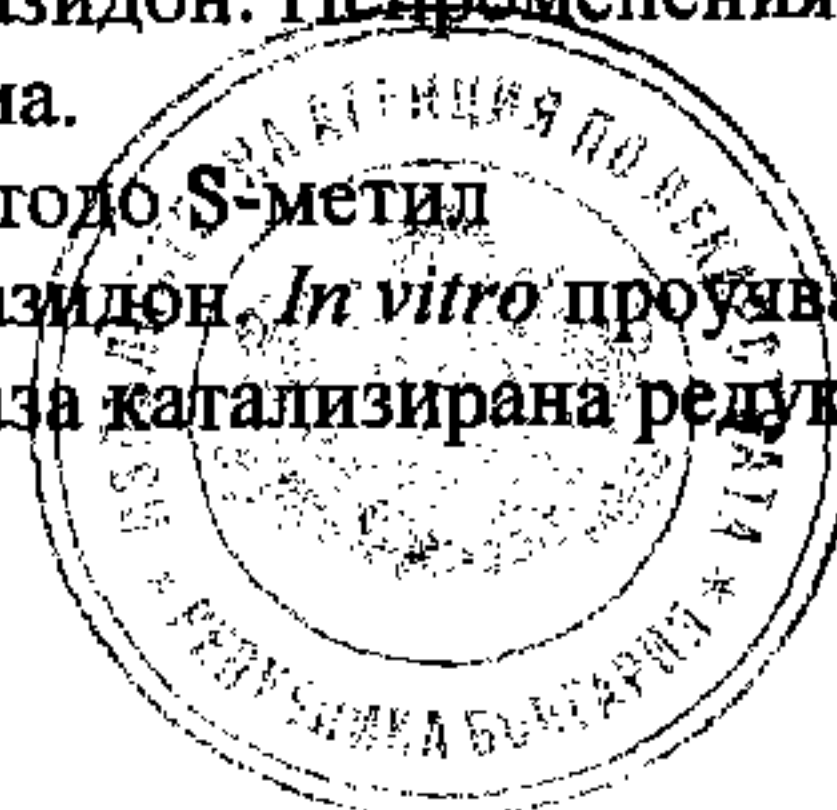
Разпределение: Обемът на разпределение е приблизително 1,1 L/kg. Zipразидон се свързва над 99% с протеините в серума.

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

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

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

Данните от *in vivo* проучванията предполагат, че превръщането до S-метил дихидроzipразидон е основният път на метаболизъм на zipразидон. *In vitro* проучванията показват, че този метаболит се получава чрез алдехид оксидаза катализирана редукция



с последващо S-метиране. Участва също и оксидативен метаболизъм, основно чрез CYP3A4, с възможен 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 изпращанията чрез билиарна екскреция с малък принос на CYP3A4 катализирания метаболизъм. Зипразидон сулфоксид се елиминира чрез бъбречна екскреция и чрез вторичен метаболизъм, катализиран от CYP3A4.

Специални популации

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

Не са установени клинично значими възрастови или полови разлики във фармакокинетиката на зипразидон.

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на капсулата:

Лактоза монохидрат

Нишесте прежелатинизирано (царевича)

Повидон К-25

Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка:

Титанов диоксид (E171)



Желатин
Индиго кармин (E132)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (PVC/PVDC): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 капсули, твърди в картонена кутия (10 или 14 капсули в блистер).

Не всички опаковки може да са на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

