

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ЗИПУЕЛ
ZIPWELL

ОДОБР... 01

ДАТА П-6456/ 15.12.2009

П-20090580/

15. 12. 2009

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗИПУЕЛ 20 mg твърди капсули
ZIPWELL 20 mg capsules, hard

ЗИПУЕЛ 40 mg твърди капсули
ZIPWELL 40 mg capsules, hard

ЗИПУЕЛ 60 mg твърди капсули
ZIPWELL 60 mg capsules, hard

ЗИПУЕЛ 80 mg твърди капсули
ZIPWELL 80 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа zipразидон хидрохлорид (ziprasidone hydrochloride), еквивалентен на 20 mg, 40 mg, 60 mg или 80 mg zipразидон (ziprasidone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

Зипуел 20 mg-твърди желатинови капсули №4 с бяло тяло и синьо капаче
Зипуел 40 mg-твърди желатинови капсули №4 със синьо тяло и синьо капаче
Зипуел 60 mg-твърди желатинови капсули №3 с бяло тяло и бяло капаче
Зипуел 80 mg-твърди желатинови капсули №2 с бяло тяло и синьо капаче.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зипразидон е показан за лечение на шизофрения.

Зипразидон е показан за лечение на манийни и смесени епизоди с умерена тежест при биполарно разстройство (предотвратяване на епизоди на биполарно разстройство не е установено, вижте точка 5.1).

Лекуващите лекари трябва да имат предвид потенциала на зипразидон да удължава QT-интервала (вижте точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Препоръчаната доза за активно лечение на шизофрения и биполарна мания е 40 mg зипразидон два пъти дневно, приети с храна. 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 на третия ден от лечението.

От особена важност е да не се надвишава максималната доза, тъй като профилът на безопасност при 160 mg на ден не е потвърден и зипразидон се свързва с дозо-зависимо удължаване на QT-интервала (вижте 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.

Деца и юноши

Зипуел не се препоръчва при лечение на деца и юноши, поради липса на достатъчно данни за безопасност и ефикасност.

Пациенти в 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 (вижте точка 5.2).

Употреба при чернодробно увреждане

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

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към зипразидон или към някое от помощните вещества. Известен удължен QT- интервал. Вроден синдром на удължен QT-интервал. Прекаран 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 I A или III, арсениев триоксид, халофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, долазетрон мезилат, мефлокин, сертиндол или цисаприд (вижте точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални преупреждения и мерки за употреба

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

QT- интервал

Зипразидон причинява леко до умерено удължаване на QT- интервала (вижте точка 4.8). Следователно, зипразидон не бива да бъде прилаган в комбинация с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT- интервала (вижте 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 припадък, 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 спрянето на лечението (вижте точка 4.3).



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

Злокачествен невролептичен синдром (ЗНС)

ЗНС е рядък, но потенциално фатален комплекс, който се съобщава във връзка с приложението на антипсихотични лекарствени продукти, включително зипразидон. Лечението на ЗНС трябва да включва незабавно прекратяване на прилагането на всички антипсихотични лекарствени продукти.

Късна дискинезия

Възможно е след продължително лечение зипразидон да предизвика късна 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 късна дискинезия, трябва да се предприеме намаляване 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 (вижте. точки 4.2 и 5.2).

Повишен риск от мозъчно-съдови инциденти при пациенти с деменция

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

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 бъде изключен адитивен ефект на зипразидон и тези лекарствени продукти и по тази причина, зипразидон не трябва да се прилага с лекарства, които удължават QT-интервала, като антиаритмици клас I A или III, арсениев триоксид, халофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, долазетрон мезилат, мефлокин, сертиндол или цизаприд (вж. точка 4.3).

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 декстометорфан показва липса на забележимо инхибиране на CYP2D6 при плазмени концентрации 50% по-ниски от тези, които се получават след приложение на 40 mg зипразидон два пъти дневно. In vitro данни сочат, че зипразидон може да е умерен инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4. Малко вероятно, обаче, е зипразидон да повлияе фармакокинетиката на лекарствени средства, метаболизиращи от тези изоформи на цитохром P450 в клинично значима степен.

Перорални контрацептиви- приемът на зипразидон не е довел до значима промяна във фармакокинетиката на естроген (етинил естрадиол, субстрат на CYP3A4) или прогестин (левоноргестрел) компоненти.



Литий-едновременният прием на зипразидон не е показал ефект върху фармакокинетиката на лития.

Тъй като зипразидон и литий се свързват с промени в сърдечната проводимост, комбинацията може да обуслови риск от фармакодинамични взаимодействия, включително аритмии. Данните за съпътстващо лечение с тимостабилизаторите карбамазепин и валпроат са ограничени.

Влияние на други лекарствени средства върху зипразидон

Инхибиторът на СYP3A4 кетоконазол (400 mg/ден) е повишил серумните концентрации на зипразидон с < 40%. Серумните концентрации на S- метил-дихидрозипразидон и зипразидон сулфоксид са били увеличени респективно с 55% и 8% в очакваното T_{max} на зипразидон. Не е било наблюдавано допълнително удължаване на QTc. Малко вероятно е промените във фармакокинетиката, дължащи се на съпътстващо приложение на мощни СYP3A4 инхибитори да са клинично значими, следователно не се изисква коригиране на дозата.

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

Няма данни за съпътстващо лечение с валпроат.

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

Серотонергични лекарствени продукти

В изолирани случаи има съобщения за серотонинов синдром, свързан във времето с терапевтична употреба на зипразидон в комбинация с други серотонергични лекарствени средства като СИОЗС (вижте точка 4.8). Признаците на серотонинов синдром може да включват объркване, възбуда, фебрилитет, потене, атаксия, хиперрефлексия, миоклонус и диария.

4.6 Бременност и кърмене

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

Употреба при 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.

Употреба при 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

Зипуел има слабо до умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.



Зипразидон може да причини сънливост, затова пациентите, които има вероятност да шофират или работят с машини, трябва да бъдат съответно предупредени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Перорално зипразидон е прилаган в клинични проучвания (вижте точка 5.1) на около 6 500 пациенти. Най-честите нежелани реакции при проучванията за шизофрения са били седиране и акатизия. В клиничните проучвания относно биполарна мания най-честите нежелани реакции са били седиране, акатизия, екстрапирамидно нарушение и замаяност.

Списъкът по-долу съдържа нежеланите лекарствени реакции, основани 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 причинна връзка с лечението със зипразидон и с честота на възникване по-висока от тази при плацебо.

Всички нежелани реакции са изброени по клас и честота (много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1 000, <1/100) и (<1/1 000).

В рамките на всяка честотна група нежеланите реакции са представени в ред на намаляваща тежест.

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

Инфекции и инфестации

Редки: Ринит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Лимфопения

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Увеличен апетит

Редки: Хипокалцемия

Психични нарушения

Чести: Безпокойство

Нечести: Възбуда, тревожност, стягане в гърлото, кошмари

Редки: Паническа атака, депресивен симптом, брадифрения, потиснат афект, аноргазмия

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, повишено слюноотделяне, атаксия, дизартрия, окуловирусна криза, нарушена концентрация, хиперсомния, хипоестезия, парестезия, летаргия

Редки: Тортиколис, пареза, акинезия, хипертония, синдром на неспокойните крака

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

Сърдечни нарушения

Нечести: Палпитации, тахикардия

Съдови нарушения

Нечести: Хипертонична криза, хипертония, ортостатична хипотония, хипотония

Редки: Систолна хипертония, диастолна хипертония, лабилно кръвно налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея, 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, неформени изпражнения

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

Нарушения на мускуло-скелетната и съединителната тъкан

Чести: Мускуло-скелетна ригидност

Нечести: Мускуло-скелетен дискомфорт, мускулни крампи, болка в крайниците, скованост на ставите

Редки: Тризмус

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Инконтиненция на урина, дизурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: Еректилна дисфункция, увеличена ерекция, галакторея, гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Астения, уморяемост

Нечести: Гръден дискомфорт, нарушена походка, болка, усещане за жажда

Редки: Пирексия, горещи вълни

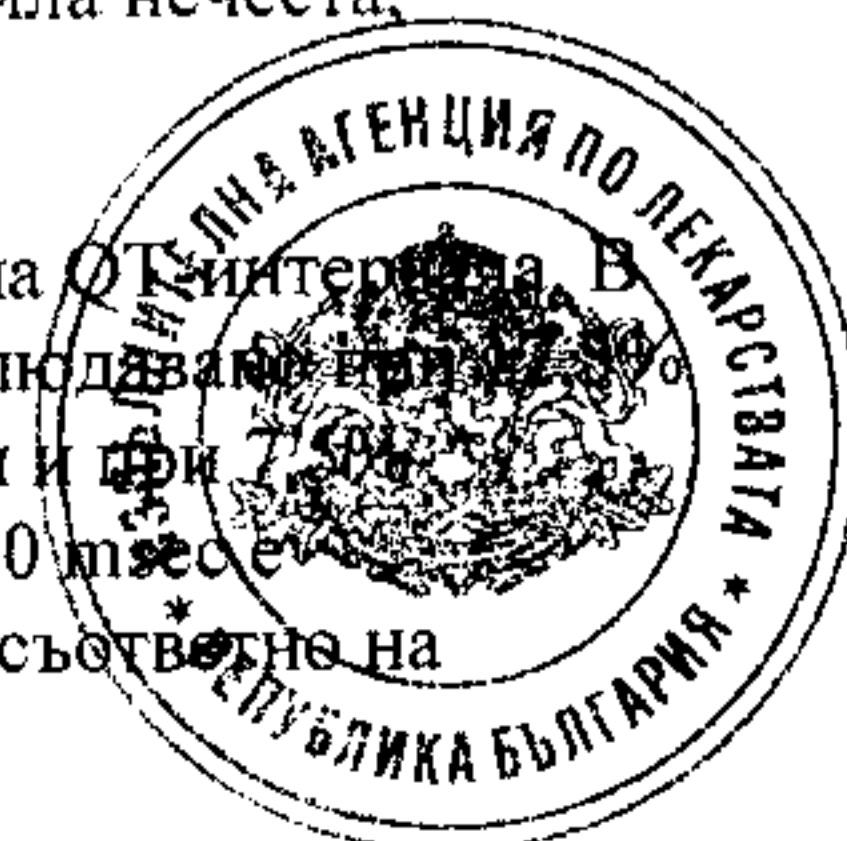
Изследвания

Нечести: Увеличени чернодробни ензими

Редки: Удължен QT-коригиран интервал на ЕКГ, абнормни чернодробни функционални тестове, увеличение на лактат дехидрогеназата в кръвта, увеличение на броя на еозинофилите

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

Zipразидон причинява леко да средно изразено дозо-зависимо удължаване на QT интервала. В клиничните проучвания при шизофрения, удължаване с 30 до 60 msec е наблюдавано при 976/7941 от електрокардиограмите на лекуваните със zipразидон пациенти и при 73/975 (73/975) от електрокардиограмите на пациенти на плацебо. Удължаване с >60 msec е наблюдавано при 1,6% (128/7941) и 1,2% (12/975) от електрокардиограмите съответно на



пациенти, лекувани със зипразидон и с плацебо. Честотата на удължаване на QTc интервала над 500 msec е била 3 от общо 3 266 (0,1%) при пациентите, лекувани със зипразидон и 1 от общо 538 (0,2%) при пациентите на плацебо. Сравними резултати са наблюдавани в клиничните проучвания за биполарна мания.

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

Пост маркетинг:

Следната таблица на нежелани реакции се основава на съобщения от пост-маркетингов опит със зипразидон:

Системо-органна класификация	Нежелани лекарствени реакции
<i>Нарушения на имунната система</i>	Анафилактична реакция
<i>Психични нарушения</i>	Безсъние; мания/хипомания
<i>Нарушения на нервната система</i>	Злокачествен невролептичен синдром; серотонинов синдром (вижте точка 4.4)
<i>Сърдечни нарушения</i>	Torsade de pointes (вижте точка 4.4)
<i>Съдови нарушения</i>	Синкоп
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Свръхчувствителност, ангиоедем
<i>Нарушение на възпроизводителната система и гърдите</i>	Приапизъм

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 били съобщени екстрапирамидна симптоматика и QTc интервал от 446 msec (без сърдечни последиствия). По принцип, най-често съобщаваните симптоми при предозиране са екстрапирамидни симптоми, сънливост, тремор и тревожност.

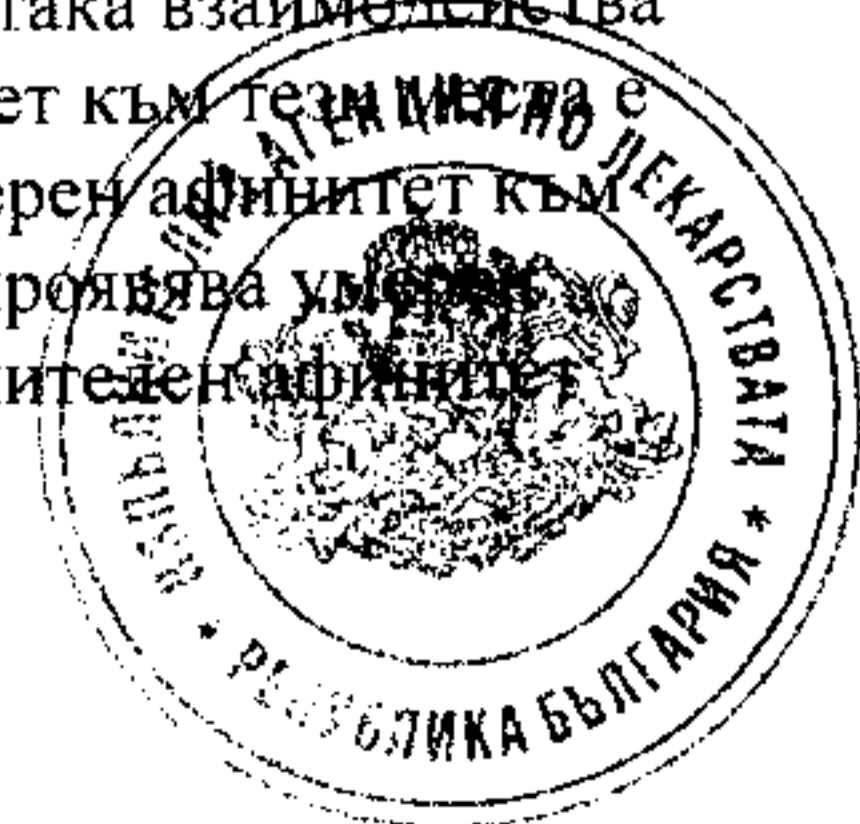
Възможността за притъпена чувствителност, припадъци или дистонични реакции в областта на главата и врата след предозиране може да създаде риск от аспирация при индуциран емеzis. Незабавно трябва да се започне сърдечно-съдов мониторинг, включително продължителен електрокардиографски мониторинг, за да се открият възможни аритмии. Няма специфичен антидот на зипразидон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици, индолови деривати, АТС код: N05A E04.

Зипразидон има висок афинитет към допаминовите рецептори тип 2 (D₂) 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 D₂ 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 рецептори 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 H(1)-и α(1) рецептори. 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 (D2) 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 е бил ефективен при 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 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 краткосрочни (4-6 седмици) проучвания при 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 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.

Биполарна мания

Ефикасността на зипразидон при мания е установена в две плацебо контролирани, двойно-сляпи, триседмични изпитвания, които сравняват зипразидон с плацебо и 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 I с остър или смесен епизод, с или без психотични прояви. Изходното наличие на психотични прояви в изпитванията е било 49,7%, 34,7% или 34,0%. 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) доведе 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) предизвика статистически значимо по-голямо намаление на резултатите по MRS, сравнено със зипразидон (средна дневна доза 121 mg). Зипразидон демонстрира ефикасност сравнима с халоперидол по отношение на процента пациенти поддържащи отговор към лечението от седмица 3 до седмица 12.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



Пиковите серумни концентрации на зипразидон след многократно перорално приложение с храна обикновено се достигат 6 до 8 часа след приема. Абсолютната бионаличност 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% със серумните 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 (ВІТР) сулфоксид, ВІТР сулфон, зипразидон сулфоксид и S-метил-дихидрозипразидон. Непромененият зипразидон представлява около 44% от всички форми на зипразидон в серума.

Данните от *in vivo* проучване предполагат, че превръщането до S-метил-дихидрозипразидон е основният път на метаболизъм на зипразидон. *In vitro* проучвания показват, че този метаболит се получава чрез алдехид оксидаза катализирана редукция с последващо S- метилиране. 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 предполагат ефект на удължаване на QTc. S-метил-дихидрозипразидон се елиминира главно с изпращанията чрез билиарна екскреция с малък принос на CYP3A4 катализиран метаболизъм. Зипразидон сулфоксид се елиминира чрез бъбречна екскреция и чрез вторичен метаболизъм, катализиран от CYP3A4.

Особени популации

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

При лека до средна степен на чернодробно увреждане (Child Pugh A или B), при приемане на зипразидон при цироза, серумните концентрации след перорално приложение са били с 30% по-високи, а крайният полуживот около 2 часа по-дълъг, отколкото при пациенти с нормална чернодробна функция.



функция. Не е установен ефектът на чернодробно увреждане върху серумните концентрации на метаболитите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност, получени при общоприетите проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал не предполагат специална опасност при хора. В репродуктивни проучвания при плъхове и зайци зипразидон не е показал 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 поколението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Магнезиев стеарат
Силициев диоксид колоиден, безводен
Кроскармелоза натрий
Прежелатинизирано царевично нишесте

Капсули 20 mg

Капсулна обвивка:

Тяло:
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Капаче:

Индиго кармин (E132)
Титанов диоксид(E171)
Желатин

Капсули 40 mg

Капсулна обвивка:

Индиго кармин (E132)
Титанов диоксид(E171)
Желатин

Капсули 60 mg

Капсулна обвивка:

Титанов диоксид(E171)
Желатин

Капсули 80 mg

Капсулна обвивка:

Тяло:
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Капаче:

Индиго кармин (E132)
Титанов диоксид(E171)
Желатин



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

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

Размери на опаковката:

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 в продажба.

6.6 Специални мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður,
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2009

