

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zeldox 20 mg твърди капсули  
Zeldox 40 mg твърди капсули  
Zeldox 60 mg твърди капсули  
Zeldox 80 mg твърди капсули

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ № 0820-11-0823/11.10.07
Одобрено: 5/25.09.07

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

### Помощни вещества:

Всяка капсула от 20 mg съдържа 66,1 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).  
Всяка капсула от 40 mg съдържа 87,83 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).  
Всяка капсула от 60 mg съдържа 131,74 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).  
Всяка капсула от 80 mg съдържа 175,65 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

### Твърди капсули

20 mg - № 4, синьо/бели капсули, маркирани с "Pfizer" и ZDX 20  
40 mg - № 4, сини капсули, маркирани с "Pfizer" и ZDX 40  
60 mg - № 3, бели капсули, маркирани с "Pfizer" и ZDX 60  
80 mg - № 2, синьо/бели капсули, маркирани с "Pfizer" и ZDX 80

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Zipразидон е показан за лечение на шизофрения.

Zipразидон е показан за лечение на манийни или смесени епизоди с умерена тежест при биполарно разстройство (не е установено предотвратяване на епизоди на биполарно разстройство, вж. точка 5.1).

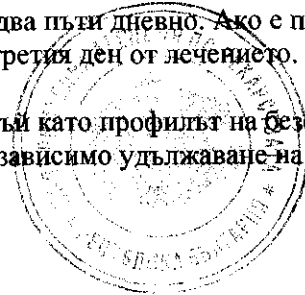
Лекарите трябва да имат предвид потенциала на zipразидон да удължава QT-интервала (вж. точки 4.3 и 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

Препоръчаната доза за остро лечение на шизофрения и биполарна мания е 40 mg два пъти дневно, приети с храна. Дневната доза може да бъде коригирана в следствие в зависимост от 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 над 160 mg/ден не е потвърден и zipразидон се свързва с дозо-зависимо удължаване на QT-интервала (вж. точки 4.3 и 4.4).



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

#### *Пациенти в старческа възраст*

Обикновено не е показана по-ниска начална доза, но тази възможност трябва да се има предвид при болни на и над 65 години, когато клиничните фактори 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 има предвид прилагането на по-ниски дози (вж. точки 4.4 и 5.2).

### 4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към зипразидон или някое от помощните вещества. Анамнеза за удължен QT-интервал. Вроден синдром на удължения QT-интервал. Прекаран наскоро остър миокарден инфаркт. Декомпенсирана сърдечна недостатъчност. Сърдечни аритмии, лекувани с антиаритмични лекарствени продукти клас IA и III.

Съпътстващо 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, 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 идентифицират пациентите, при които лечението със зипразидон не се препоръчва, е необходимо да се снесе анамнеза, включително и фамилен анамнеза и да се направи физикален преглед на болния (вж. точка 4.3).

#### *QT-интервал*

Зипразидон причинява леко до умерено дозо-зависимо удължаване на QT - интервала (вж. точка 4.8). Следователно, зипразидон не трябва да се прилага заедно с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала (вж. точки 4.3 и 4.5). Препоръчва се внимание при пациенти със сигнификантна брадикардия. Електролитни нарушения като хипокалиемия и хипомагниемия увеличават риска от малигнени аритмии и трябва да се коригират преди започване на лечението със зипразидон. При пациенти със стабилно сърдечно заболяване трябва да се има предвид разчитане на ЕКГ преди започване на лечението.

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

Налице са редки пост-маркетингови съобщения за torsade de pointes при пациенти със съчетание на множество рискови фактори, приемащи зипразидон.

#### *Деца и юноши*

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



#### *Злокачествен невролептичен синдром (ЗНС)*

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

#### *Късна дискинезия*

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

#### *Припадъци*

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

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Лекарствени продукти, съдържащи лактоза*

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

#### *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 повишения риск не е известен. Повишен риск не може да бъде изключен за други антипсихотици или в други популации от пациенти. Zeldox 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**

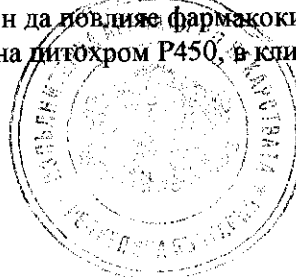
Не са проведени фармакокинетични и фармакодинамични проучвания между зипразидон и други лекарства, които удължават QT - интервала. Тъй като не може да бъде изключен адитивен ефект на зипразидон и тези лекарствени продукти, зипразидон не трябва да се прилага с лекарствени продукти, които удължават QT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

#### *Лекарства, повлияващи ЦНС/алкохол*

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

#### *Ефект на зипразидон върху други лекарствени продукти*

*In vivo* проучване с декстрометорфан показва липса на забележимо инхибиране на CYP2D6-при плазмени концентрации 50% по-ниски от тези, които се получават след приложение на 40 mg зипразидон два пъти дневно. *In vitro* данни сочат, че зипразидон може да е умерен инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4. Малко вероятно е, обаче, зипразидон да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, метаболизиращи от тези изоензими на дитохром 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 прогестероновите компоненти.

Литий - Едновременният прием на зипразидон не е имал 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 лекарства върху зипразидон*

Инхибиторът на CYP3A4 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% по време на очакваното T<sub>max</sub> на зипразидон. Не е било наблюдавано допълнително удължаване на QTc. Малко вероятно е промените във фармакокинетиката поради едновременно приложение на мощни CYP3A4 инхибитори и зипразидон да са клинично значими, следователно не се изисква коригиране на дозата.

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

Липсват 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 терапевтичната употреба на зипразидон в комбинация с други серотонергични лекарствени продукти като СИОЗС (селективни инхибитори на обратния захват на серотонина) вж. точка 4.8). Признаците на серотонинов синдром може да включват объркване, възбуда, фебрилитет, 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 седиране на майката. Нямахме данни за тератогенен ефект (вж. точка 5.3).

#### *Употреба при бременност*

Не са правени проучвания при бременни жени. Ето защо, жени в детородна 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 надвишава възможния риск за плода.

#### *Употреба при кърмене*



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

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Перорален зипразидон е прилаган в клинични проучвания (вж. точка 5.1) на около 6500 човека. Най-честите нежелани реакции в проучванията за шизофрения са били седиране и акатизия. В клиничните проучвания за биполарна мания най-честите нежелани реакции са били седиране, акатизия, екстрапирамидно нарушение и замаяност.

Таблицата 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.

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 редки (<1/1 000).

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

Системо-органна класификация	Нежелани лекарствени реакции
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Редки	Ринит
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Нечести	Увеличен апетит
Редки	Хипокалциемия
<b>Психични нарушения</b>	
Чести	Безпокойство
Нечести	Възбуда, тревожност, стягане в гърлото, кошмари,
Редки	Паническа атака, депресивен симптом, брадифрения, изравнен афект, аноргазмия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
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 слюнкоотделяне, атаксия, дизартрия, окуловирусна криза, нарушено концентрация, хиперсомния, хипоестезия, парестезия, летаргия
Редки	Тортиколис, пареза, акинезия, хипертония, синдром на неспокойните крака
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Редки	Лимфопения
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести	Палпитации, тахикардия
<b>Нарушения на очите</b>	
Чести	Замъглено зрение
Нечести	Фотофобия
Редки	Амблиопия, зрителни нарушения, сърбеж на очите, сухота в очите

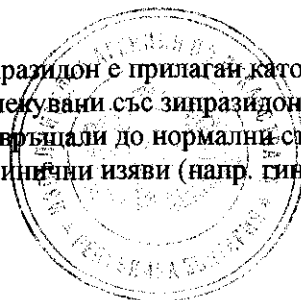


<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести	Вертиго, тинитус
Редки	Болка в ушите
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести	Хипертонична криза, хипертония, ортостатична хипотония, хипотония
Редки	Систолна хипертония, диастолна хипертония, лабилно кръвно налягане
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести	Диспнея, възпалено гърло
Редки	Хълцане
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Гадене, повръщане, запек, диспепсия, сухота в устата, засилено слюноотделяне
Нечести	Диария, дисфагия, гастрит, гастроинтестинален дискомфорт, оток на езика, задебелен език, флатуленция
Редки	Гастроезофагиален рефлукс, неформени изпражнения
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести	Уртикария, обрив, макуло-папулозен обрив, акне
Редки	Псориазис, алергичен дерматит, алоpecia, оток на лицето, еритема, папулозен обрив, раздразнение на кожата
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Чести	Мускулно-скелетна ригидност
Нечести	Мускулно-скелетен дискомфорт, мускулни крампи, болка в крайниците, скованост на ставите
Редки	Тризмус
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Редки	Инконтиненция на урина, дизурия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Редки	Ерекtilна дисфункция, увеличена ерекция, галакторея, гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести	Астения, уморяемост
Нечести	Гръден дискомфорт, нарушена походка, болка, усещане за жажда
Редки	Пирексия, горещи вълни
<b>Изследвания</b>	
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 зипразидон при шизофрения и биполарна мания честотата на тонично-клонични припадъци и хипотония е била нечеста, възникваща при под 1% от лекуваните със зипразидон пациенти.

Зипразидон причинява леко до средно изразено 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 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% (128/7941) 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 3266 (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. В допълнение, потенциалните клинични изяви (напр. гинекомастия и нарастване на гърдите) са били редки.



**Пост-маркетинг:**

Следната таблица от нежелани събития се основава на съобщения от пост-маркетинговия опит със зипразидон:

Системо-органна класификация	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция
Психични нарушения	Безсъние; мания/хипомания
Нарушения на нервната система	Злокачествен невролептичен синдром; серотонинов синдром (вж. точка 4.4)
Сърдечни нарушения	Torsade de pointes (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения	Синкоп
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Свръхчувствителност, Ангиоедем
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Приапизъм

#### 4.9 Предозиране

Опитът със зипразидон при предозиране е ограничен. Най-голямото потвърдено еднократнопоглъщане 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 след предозиране са екстрапирамидни симптоми, безсъние, тремор и тревожност.

Възможността за притъпена чувствителност, припадъци или дистонични реакции в областта на главата и врата след предозиране може да създаде риск от аспирация при индуциран емеzis. Сърдечно-съдов мониторинг трябва да се започне незабавно и трябва да включва продължително електрокардиографско мониториране, за да се открият възможни аритмии. Няма специфичен антидот на зипразидон.

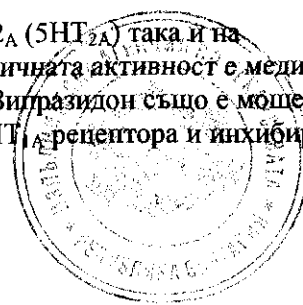
## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Зипразидон е доказан антагонист както на серотониновите тип 2<sub>A</sub> (5HT<sub>2A</sub>) така и на допаминовите тип 2 (D<sub>2</sub>) рецептори. Предполага се, че терапевтичната активност е медирана отчасти чрез тази комбинация на антагонистични въздействия. Зипразидон също е мощен антагонист на 5HT<sub>2C</sub> и 5HT<sub>1D</sub> рецепторите, мощен агонист на 5HT<sub>1A</sub> рецептора и инхибира невроналния обратен захват на норадреналин и серотонин.



*Допълнителна информация от клинични проучвания*

*Шизофрения*

В 52-седмично проучване зипразидон е бил ефективен в поддържане на клиничното 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 и по отношение на позитивните, и по отношение на негативните симптоми.

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

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 индексът на инсулинова резистентност (ИР). При пациентите на зипразидон не са наблюдавани значими промени от изходните стойности на тези метаболитни параметри.

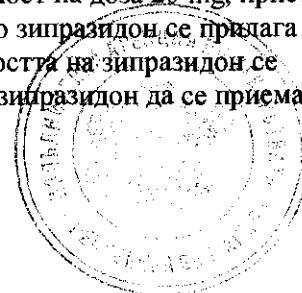
*Биполарна мания*

Ефикасността на зипразидон при мания е установена в две плацебо-контролирани, двойно-слепи, триседмични изпитвания, които сравняват зипразидон с плацебо и едно двойно-сляпо дванадесетседмично изпитване, което сравнява зипразидон с haloperidol 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 беше 49,7%, 34,7% или 34,9%. Ефикасността е оценена чрез Скалата за оценка на мания (Mania Rating Scale – MRS). Скалата за глобално клинично впечатление – Тежест (CGI-S, Clinical Global Impression – Severity) беше или една от първичните или основна вторична променлива по отношение на ефикасността в тези изпитвания. Лечението със зипразидон (40 – 80 mg два пъти дневно, средна дневна доза 120 mg) доведе до статистически значимо по-голямо подобрене и по двете скали MRS и CGI-S при последна визита (3 седмици), сравнено с плацебо. В дванадесетседмичното изпитване лечението с haloperidol (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 haloperidol, 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. Зипразидон показва линейна кинетика в терапевтичния дозов интервал от 40 до 80 mg два пъти дневно при пациенти, които са го приемали с храната. Абсолютната бионаличност на доза 20 mg, приета с храната, е 60%. Абсорбцията на зипразидон намалява с 50%, когато зипразидон се приема на гладно. Фармакокинетични проучвания са показали, 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 около 1,1 L/kg. Зипразидон се свързва над 99% с протеините в серума.

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

Зипразидон показва линейна кинетика в терапевтичния дозов интервал от 40 до 80 mg два пъти дневно след хранене.

Зипразидон се метаболизира екстензивно в организма след перорално приложение, като само малка част се екскретира в урината (<1%) или фекалиите (4%) в непроменен вид. Зипразидон основно се отстранява по три метаболитни пътя, 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-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 изпращения 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:**

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

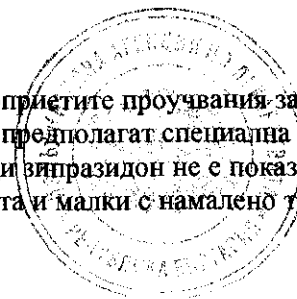
Не са установени клинично значими възрастови или полови разлики във фармакокинетиката на зипразидон.

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

При лека до средна степен на чернодробно увреждане (Child Pugh A или B), причинено цироза, серумните концентрации след перорално приложение бяха с 30% по-високи и крайният 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 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:*

Лактоза монохидрат  
Прежелатинизирано царевично нишесте  
Магнезиев стеарат

#### *Капсулна обвивка:*

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Натриев лаурил сулфат (натриев додецилсулфат)  
Индигодин (E132 - само в капсулите от 20 mg, 40 mg, 80 mg)

#### *Печатно мастило:*

Шеллак  
Етилов алкохол, безводен  
Изопропилов алкохол  
n-бутилов алкохол  
Пропилен гликол  
Пречистена вода  
Амониев хидроксид  
Калиев хидроксид  
Железен оксид, черен (E172)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

4 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява над 30°C.

### 6.5. Данни за опаковката

#### *Блистери*

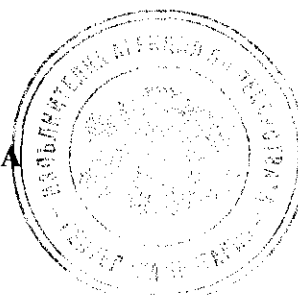
Зипразидон капсули са опаковани в алуминиеви PVC/PA блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 14, 30 или 56 капсули.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG



Ramsgate Road, Sandwich,  
Kent, England CT13 9NJ

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zeldox caps. 20 mg – 20020658  
Zeldox caps. 40 mg – 20020659  
Zeldox caps. 60 mg – 20020660  
Zeldox caps. 80 mg – 20020661

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

01.08.2002

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

