

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ЗЕЛДОКС 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор / ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for injection

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зелдокс 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
Zeldox 20 mg/ml powder and solvent for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
КЪМ РУ 11-4236, 16.02.09
Одобрено: 30/27.01.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа zipразидон мезилат (*ziprasidone mesilate*), който осигурява 20 mg zipразидон (*ziprasidone*). След разтваряне 1 ml от инжекционния разтвор съдържа 20 mg zipразидон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял до белезникав прах
Прозрачен безцветен разтворител

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zipразидон прах и разтворител за инжекционен разтвор е показан за бързо повлияване на възбудата при пациенти с шизофрения, когато пероралната терапия не е подходяща, за максимум от 3 последователни дни.

При първа възможност, от клинична гледна точка, терапията със zipразидон прах и разтворител за инжекционен разтвор трябва да се прекрати и да се започне лечение с перорален zipразидон.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

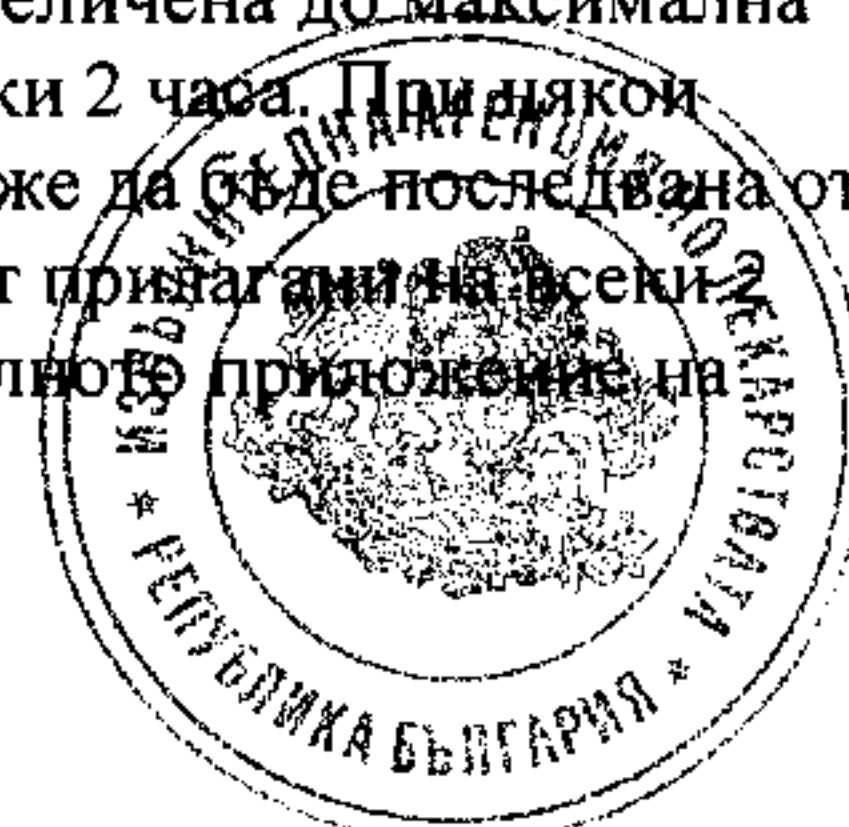
Само за интрамускулно приложение.

Интравенозното приложение трябва да се избягва.

Лечението с интрамускулната форма трябва да става само при пациенти, при които приложението на пероралната форма е неподходящо.

Възрастни

Препоръчваната доза е 10 mg, като при необходимост може да бъде увеличена до максимална доза от 40 mg дневно. Дози от 10 mg могат да бъдат прилагани на всеки 2 часа. При някои пациенти може да се наложи началната доза да бъде 20 mg, като тя може да бъде последвана от нова доза от 10 mg след 4 часа. След това дози от 10 mg могат да бъдат прилагани на всеки 2 часа до достигане на максималната дневна доза от 40 mg. Интрамускулното приложение на zipразидон за повече от три последователни дни не е проучено.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ЗЕЛДОКС 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор/ ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for solution for injection

Ако се налага дългосрочна терапия, пероралното приложение на капсули зипразидон хидрохлорид в доза до 80 mg два пъти дневно трябва да замести интрамускулното приложение при първа възможност.

Пациенти в старческа възраст

Клиничният опит с интрамускулно приложение при хора в старческа възраст (>65 години) е ограничен. Терапия с интрамускулната форма на зипразидон не се препоръчва при тези пациенти (вижте точка 4.4).

Употреба при бъбречно увреждане

Интрамускулната форма на зипразидон трябва да бъде прилагана внимателно 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).

За указания за разреждане вижте точка 6.6.

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.

(Вижте точки 4.4. и 4.5.)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

QT-интервал

Зипразидон причинява леко до умерено дозо-зависимо удължаване на QT - интервала (вижте точка 4.8). Следователно, зипразидон не трябва да се прилага заедно 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 хипокалиемия и хипомагнезиемия 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 (вижте 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.

Пациенти в старческа възраст (>65 години)



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ЗЕЛДОКС 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор/ ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for solution for injection

В клиничните проучвания не са били включени достатъчно пациенти в старческа възраст. Ето защо не могат да бъдат дадени препоръки относно дозирането и прилагането на интрамускулната форма при тези пациенти не се препоръчва.

Злокачествен невролептичен синдром (ЗНС)

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

Сърдечно-съдово заболяване

В клиничните проучвания не са били включени достатъчно пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Ето защо безопасността при приложение на интрамускулната форма на лекарствения продукт не е определена (вижте точка 4.3).

Кръвно налягане

Замайване, тахикардия и ортостатична хипотония са често срещани симптоми след интрамускулно приложение на зипразидон. Докладвани са и единични случаи на хипертония. Трябва да се внимава особено при амбулаторни пациенти.

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 (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 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови инциденти с някои атипични антипсихотици. Механизмът на повишения риск не е известен. Повишен риск не може да бъде изключен за други антипсихотици или други популации от пациенти. ЗЕЛДОКС 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

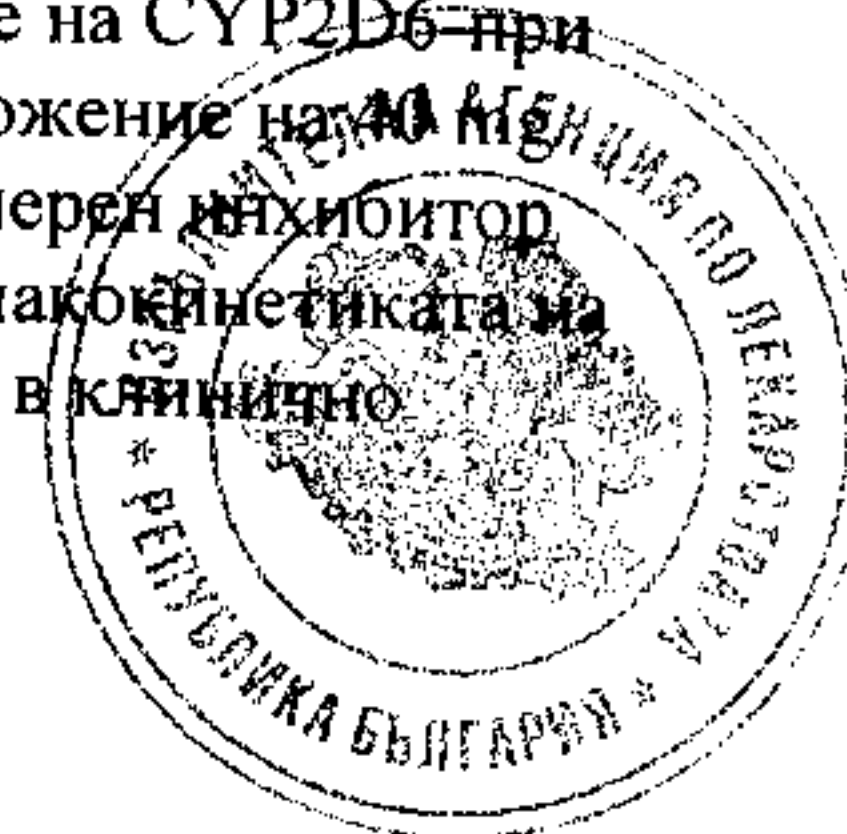
Не са проведени фармакокинетични и фармакодинамични проучвания между зипразидон и други лекарства, които удължават QT - интервала. Тъй като не може да бъде изключен адитивен ефект на зипразидон и тези лекарствени продукти, зипразидон не трябва да се прилага с лекарствени продукти, които удължават QT – интервала, като клас IA и III антиаритмици, арсениев триоксид, халофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, долазетрон мезилат, мефлокин, сертиндол или цизаприд (вижте 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, метаболизирани от тези изоензими на цитохром P450, в клинично значима степен.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ЗЕЛДОКС 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор / ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for solution for injection

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.

Влияние на други лекарства върху зипразидон

Инхибиторът на CYP3A4 кетоназол (400 mg/ден) е повишил серумните концентрации на зипразидон с <40%. Серумните концентрации на S-метил-зипразидондихидрозипразидон и зипразидонзипразидон сулфоксид, са били увеличени респективно с 55% и 8% по време на очакваното T_{max} 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.

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) вижте 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 седирание на майката. Нямаше данни за тератогенен ефект (вижте точка 5.3).

Употреба при бременност

Не са правени проучвания при бременни жени. Ето защо, 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 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.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ЗЕЛДОКС 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор/ ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for solution for injection

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Интрамускулен зипразидон

Таблицата по-долу съдържа нежеланите събития с вероятна, възможна или неизвестна причинно-следствена връзка с лечението със зипразидон в проучвания фаза 2/3. Най-честите нежелани реакции са били гадене, седиране, замаяност, болка на инжекционното място, главоболие и сънливост.

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
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Анорексия
Психични нарушения	
Нечести	Възбуда, асоциално поведение, психотично нарушение, безсъние, тик
Нарушения на нервната система	
Чести	Акатизия, замаяност, дистония, главоболие, седиране, сънливост
Нечести	Ригидност тип „зъбчато колело“, ортостатична замаяност, дизартрия, дискинезия, диспраксия, паркинсонизъм, тремор
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Лимфопения
Сърдечни нарушения	
Нечести	Брадикардия, тахикардия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго
Съдови нарушения	
Чести	Хипертония
Нечести	Зачервяване, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Ларингоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, повръщане
Нечести	Запек, диария, неоформени изпражнения, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Мускулна ригидност
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, парене на инжекционното място, болка на инжекционното място
Нечести	Синдром на отнемане, уморяемост, грипоподобно заболяване, дискомфорт на инжекционното място, възпаление на инжекционното място
Изследвания	
Нечести	Повишено кръвно налягане, увеличени чернодробни ензими

Най-честите сърдечно-съдови нежелани събития, съобщени от клинични проучвания с фиксирана доза интрамускулен зипразидон са били: замаяност (10 mg - 11%, 20 mg - 12%)



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ЗЕЛДОКС 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор/ ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for solution for injection

тахикардия (10 mg - 4%, 20 mg – 4%) и ортостатична замаяност (10 mg - 2%, 20 mg – 2%), ортостатична хипотония (20 mg – 5%) и хипотония (10 mg - 2%).

В премаркетингови клинични проучвания с фиксирана доза интрамускулен инжекционен зипразидон при 2,2% от пациентите, получаващи 10 mg са били наблюдавани повишено кръвно налягане и хипертония, а повишено кръвно налягане е наблюдавано при 2,8% от пациентите, получаващи 20 mg.

Зипразидон капсули

Перорален зипразидон е прилаган в клинични проучвания (вижте точка 5.1) на около 6500 човека. Най-честите нежелани реакции в проучванията за шизофрения са били седирани и акатизия. В клиничните проучвания за биполарна мания най-честите нежелани реакции са били седирани, 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
Инфекции и инфестации	
Редки	Ринит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Увеличен апетит
Редки	Хипокалциемия
Психични нарушения	
Чести	Безпокойство
Нечести	Възбуда, тревожност, стягане в гърлото, кошмари,
Редки	Паническа атака, депресивен симптом, брадифрения, изравнен афект, аноргазмия
Нарушения на нервната система	
Чести	Дистония, акатизия, екстрапирамидно нарушение, паркинсонизъм (включително ригидност тип „зъбчато колело“, брадикинезия, хипокинезия), тремор, замаяност, седирани, сънливост, главоболие
Нечести	Генерализирани тонично-клонични гърчове, късна дискинезия, дискинезия, повишено слюнкоотделяне, атаксия, дизартрия, окулогирусна криза, нарушено концентрация, хиперсомния, хипоестезия, парестезия, летаргия
Редки	Тортиколис, пареза, акинезия, хипертония, синдром на неспокойните крака
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Лимфопения
Сърдечни нарушения	
Нечести	Палпитации, тахикардия
Нарушения на очите	
Чести	Замъглено зрение
Нечести	Фотофобия
Редки	Амблиопия, зрителни нарушения, сърбеж на очите, сухота в очите
Нарушения на ухото и лабиринта	



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

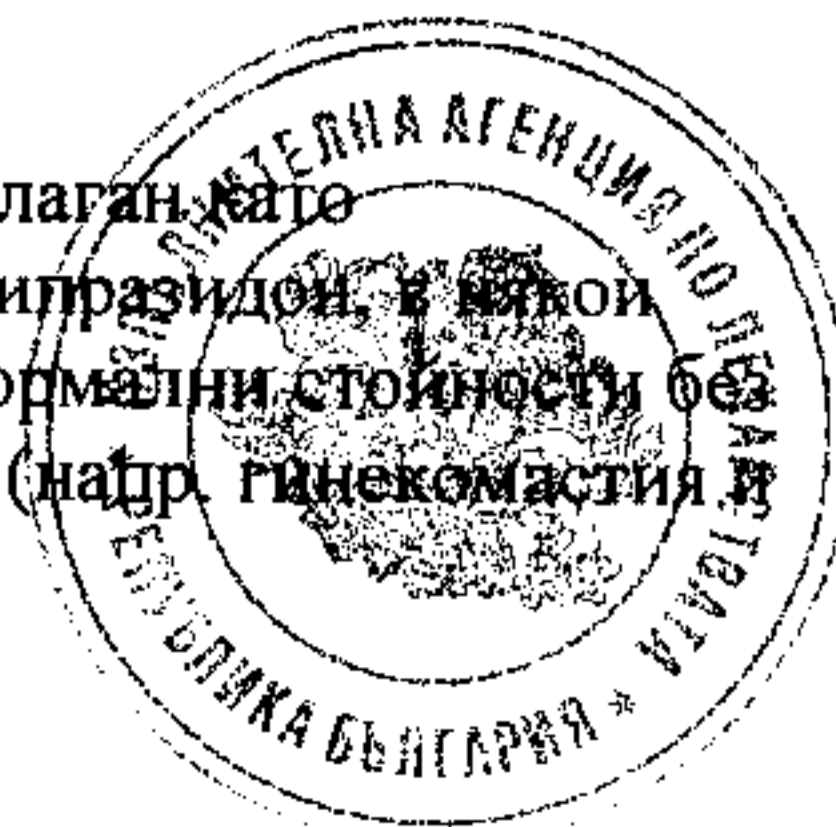
ЗЕЛДОКС 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор/ ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for solution for injection

Нечести	Вертиго, тинитус
Редки	Болка в ушите
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, задебелен език, флатуленция
Редки	Гастроэзофагиален рефлукс, неоформени изпражнения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Уртикария, обрив, макуло-папулозен обрив, акне
Редки	Псориазис, алергичен дерматит, алопеция, оток на лицето, еритема, папулозен обрив, раздразнение на кожата
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
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 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.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ЗЕЛДОКС 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор / ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for solution for injection

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 (вижте точка 4.4)
Сърдечни нарушения	Torsade de pointes (вижте 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 еднократно поглъщане 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.

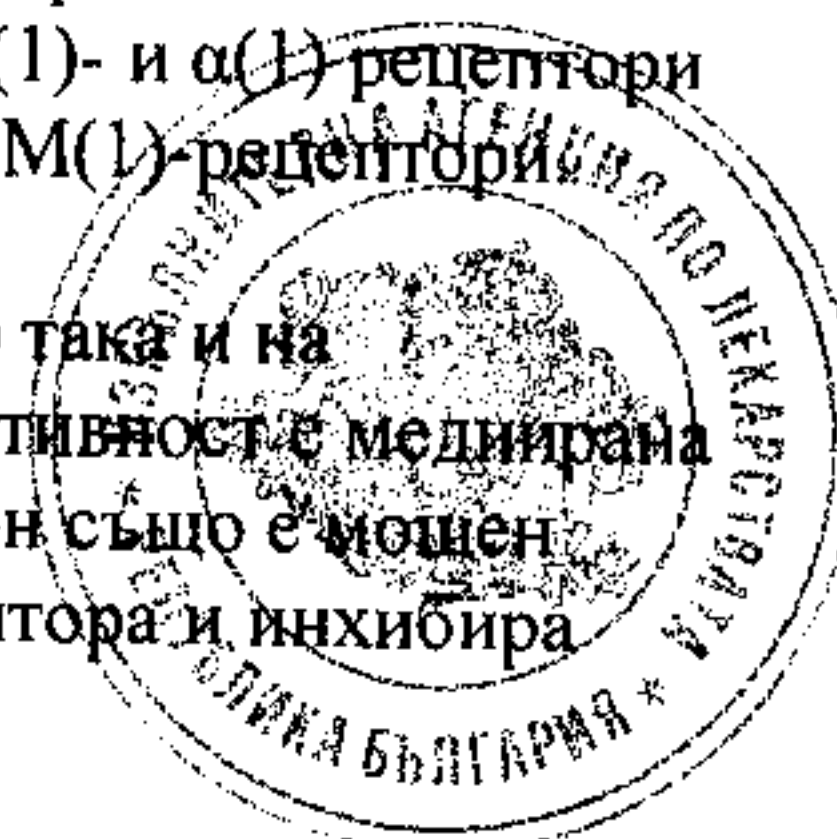
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Зипразидон има висок афинитет към допамините рецептори тип 2 (D₂) и значително по-висок афинитет към серотониновите рецептори тип 2_A (5HT_{2A}). Рецепторната блокада 12 часа след еднократна доза от 40 mg зипразидон е била над 80% за серотонин тип 2_A и над 50% за D₂, което е установено с използването на позитронна емисионна томография (ПЕТ). Зипразидон също взаимодейства със серотониновите рецептори 5HT_{2C}, 5HT_{1D} и 5HT_{1A}, 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 α(1)-рецептори. Зипразидон демонстрира пренебрежителен афинитет към мускариновите M(1)-рецептори.

Зипразидон е доказан антагонист както на серотониновите тип 2_A (5HT_{2A}) така и на допамините тип 2 (D₂) рецептори. Предполага се, че терапевтичната активност е модерирана отчасти чрез тази комбинация на антагонистични въздействия. Зипразидон също е мощен антагонист на 5HT_{2C} и 5HT_{1D} рецепторите, мощен агонист на 5HT_{1A} рецептора и инхибира невроналния обратен захват на норадреналин и серотонин.



Допълнителна информация от клинични проучвания

При клинични проучвания беше доказана безопасността и поносимостта на интрамускулната форма и последващо продължаване на терапията с пероралната форма на зипразидон.

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 прилага 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. Зипразидон Около 20% от дозата се екскретират в урината и около 66% се елиминират с фекалиите.

Зипразидон показва линейна кинетика над 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-зипразидондихидрозипразидон. 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* 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.

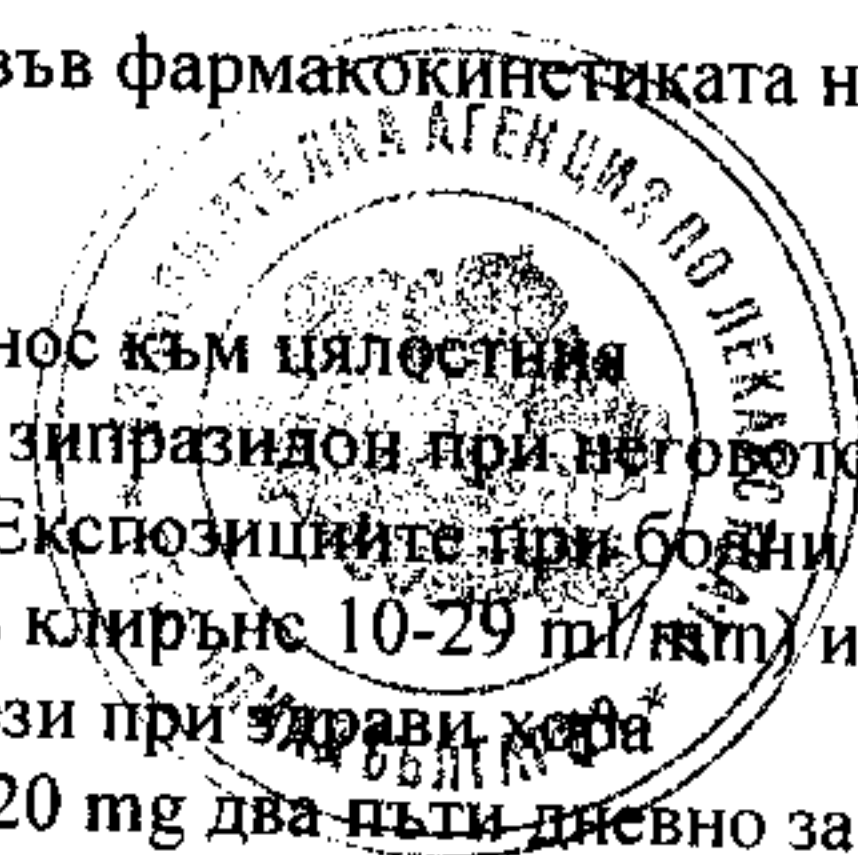
Зипразидон, S-метил-дихидрозипразидон и зипразидон сулфоксид при изпитване *in vitro* показват свойства, които могат да предполагат ефект на удължаване на QTc. S-метил-дихидрозипразидон се елиминира главно с изпращане чрез билиарна екскреция с малък принос на CYP3A4 катализиран метаболизъм. Зипразидон 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



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ЗЕЛДОКС 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор/ ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for solution for injection

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.

В проучвания с парентерално приложение на зипразидон не бяха установени нежелани ефекти, свързани с клиничното приложение на продукта.

При тератологично проучване при зайци с приложението на помощното вещество SBECD бяха наблюдавани вариации в скелета, но не и малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Праха: сулфобутил етер бета-циклодекстрин натрий

Разтворител: вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители с изключение на водата за инжекции, спомената в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Химичната и физичната стабилност на разтворения продукт е установена за 24 часа при температура до 25°C и в продължение на 7 дни при температура от 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, обаче, продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде приложен веднага, отговорността за времето и условията на съхранение до момента на приложението са на този, който го употребява, и обикновено не трябва да бъдат повече от 24 часа при температура от 2°C до 8°C освен ако разтварянето не бъде извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

Да не се замразява.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZELDOKS 20 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор/ ZELDOX 20 mg/ml powder and solvent for solution for injection

6.5. Данни за опаковката

Тип 1 стъклени флакони, съдържащи прах (зипразидон мезилат). Флаконите са запечатани с гумени лиофилни запушалки и алуминиева капачка.

Тип 1 стъклени ампули, съдържащи разтворител (вода за инжекции).

Една опаковка: 1 флакон и 1 ампула в картонена кутия

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Съдържанието на флакона трябва да се разтвори с 1,2 ml от водата за инжекции, като се разклаща до пълното разтваряне. Това осигурява концентрация на зипразидон от 20 mg на милилитър. Трябва да се използват само бистри разтвори, в които няма видими частици. Само една доза (0,5 ml, съответстващ на 10mg зипразидон, или 1 ml, съответстващ на 20 mg зипразидон) трябва да бъде изтеглена от всеки флакон, а остатъкът да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, Англия CT13 9NJ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030556

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

28/07/2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

