

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗЕЛДОКС®
(ZELDOX®)

Склад:

діюча речовина: ziprasidone;

1 капсула містить зипразидону гідрохлориду моногідрату еквівалентно 40 мг, 60 мг або 80 мг зипразидону;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований кукурудзяний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Похідні індолу.

Код АТС N05A E04.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Для лікування шизофренії та інших психотичних розладів, а також для підтримки клінічних покращень та попередження рецидивів під час тривалого лікування.

Зипразидон також показаний для лікування маніакальних або змішаних нападів, пов'язаних з біполярними розладами з/без ознак психозу.

Протипоказання.

Зелдокс® протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до зипразидону або до будь-якої з допоміжних речовин; із подовженням інтервалу Q-T і уродженим подовженим інтервалом Q-T включно; хворим з нещодавно перенесеним інфарктом міокарда; з декомпенсованою серцевою недостатністю; аритміями, що лікуються антиаритмічними засобами ІА та ІІІ класів. Супутній прийом препаратів, що подовжують інтервал QT: антиаритмічні засоби групи ІА та ІІІ класів, триоксид арсенію, галофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тіоридазин, пімозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, долазетрон мезилат, мефлоксін, сертиндол або цизаприд.

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю, дітям до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального прийому.

Дорослі

Шизофренія та біполярна манія.

Рекомендована початкова доза при лікуванні гострих станів становить 40 мг двічі на добу, під час їди. Добова доза може відповідно коригуватися, враховуючи індивідуальні клінічні особливості, до 80 мг двічі на добу. Якщо необхідно, максимально рекомендовану дозу можна призначати не раніше 3-го дня лікування.

Дуже важливо не перевищувати максимальну дозу препарату, оскільки профіль безпеки препарату для доз вищих 160 мг/день не підтверджений, а прийом зипразидону дозозалежно асоційований із подовженням інтервалу QT.

Під час підтримуючої терапії шизофренії, пацієнту необхідно призначити найнижчу ефективну дозу; у багатьох випадках дозування по 20 мг два рази на день може бути достатнім.

Люди літнього віку

Для літніх людей (старше 65 років) будь-яка корекція дози не потрібна.

Застосування при порушеннях функції нирок

При порушенні функції нирок будь-яка корекція дози не потрібна.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Застосування при порушеннях функції печінки

Для лікування хворих із недостатньою функцією печінки легкого та середнього ступеня слід застосовувати менші дози. У хворих із недостатньою функцією печінки тяжкого ступеня досвід застосування Зелдоксу® недостатній, тому пацієнтам цієї групи препарат слід призначати з обережністю.

Побічні реакції.

В клінічних дослідженнях з приводу шизофренії найбільш частими побічними реакціями були седація та акатизія. У дослідженнях з приводу біполярної манії найбільш частими побічними реакціями були седація, акатизія, екстрапірамідні порушення та запаморочення.

Наведені нижче побічні реакції ґрунтуються на комбінованих короткотривалих (4-6 тижнів) дослідженнях з приводу шизофренії з фіксованою дозою, та короткотривалих (3 тижні) дослідженнях з приводу біполярної манії зі змінною дозою, що мали вірогідний або можливий причинний зв'язок з лікуванням зипразидоном та виникали з частотою, вищою ніж у групі плацебо.

Побічні реакції наведені у відповідності із класом та частотою (дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100) та рідко (<1/1000).

Наведені нижче побічні реакції також можуть бути асоційованими із супутніми захворюваннями та/або з прийомом інших препаратів.

Інфекції та інвазії.

Рідко: риніт.

Розлади трофіки та метаболізму.

Нечасто: підвищення апетиту

Рідко: гіпокальціємія.

Психічні розлади.

Часті: занепокоєння.

Нечасті: агітація, тривожні розлади, стиснення у горлі, нічні жахи.

Рідко: панічні атаки, депресивні симптоми, брадифренія, плоский афект, аноргазмія.

Розлади нервової системи.

Часті: дистонія, акатизія, екстрапірамідні порушення, паркінсонізм (включаючи симптом зубчастого колеса, брадикінезію, гіпокінезію), тремор, запаморочення, седація, сомноленція, головний біль.

Нечасті: генералізовані тоніко-клонічні судоми, пізня дискінезія, дискінезія, марення, атаксія, дизартрія, спазм погляду, порушення уваги, гіперсомнія, гіпоестезія, парастезія, летаргія.

Рідко: кривошия, парези, акінезія, гіпертонія, синдром занепокоєних ніг.

Розлади крові та лімфатичної системи.

Рідко: лімфопенія.

З боку серця.

Нечасто: серцебиття, тахікардія.

З боку очей.

Часті: порушення зору.

Нечасті: фотофобія.

Рідко: амбліопія, візуальні порушення, свербіж очей, сухість очей.

З боку органа слуху та лабіринту.

Нечасті: вертиго, дзвін у вухах.

Рідко: біль у вухах.

З боку судин.

Нечасті: гіпертензивні кризи, артеріальна гіпертензія, ортостатична артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпотензія.

Рідко: систолічна гіпертензія, діастолічна гіпертензія, лабільність артеріального тиску.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння.

Нечасті: диспное, біль у горлі.

Рідко: гикавка.

З боку шлунково – кишкового тракту.

Часті: нудота, блювання, закрепи, диспепсія, сухість у роті, гіперсекреція слини.

Нечасті: діарея, дисфагія, гастрит, гастроінтестинальний дискомфорт, набряк язика, посмикування язика, метеоризм.

Рідко: гастроєзофагеальний рефлюкс, послаблення стулу.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Нечасті: кропив'янка, висип, макуло-папулярний висип, акне.

Рідко: псоріаз, алергічний дерматит, алопеція, набряк обличчя, еритема, папулярний висип, подразнення шкіри.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Часті: кістково-м'язова ригідність.

Нечасті: кістково-м'язовий дискомфорт, м'язові спазми, біль у кінцівках, скутість суглобів.

Рідко: тризм.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Рідко: нетримання сечі, дизурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Рідко: еректильна дисфункція, посилення ерекції, галакторея, гінекомастія.

Загальні розлади та розлади в місці введення.

Часті: астенія, втома.

Нечасті: дискомфорт у грудях, аномалії ходи, біль, спрага.

Рідко: пірексія, відчуття жару.

Результати досліджень.

Нечасті: підвищення печінкових ферментів.

Рідко: пролонгація скоригованого інтервалу QT на електрокардіограмі, аномальні показники печінкових функціональних проб, підвищення лактатдегідрогенази крові, підвищення вмісту еозинофілів.

У короткотривалих та довготривалих клінічних дослідженнях зипразидону з приводу шизофренії та біполярної манії, тоніко-клонічні судоми та гіпотензія виникали нечасто, менш, ніж у 1 % пацієнтів.

Зипразидон викликає легке або середньої тяжкості дозозалежне подовження інтервалу QT. В клінічних дослідженнях з приводу шизофренії, спостерігалось подовження інтервалу QT від 30 до 60 мсек у 12,3 % (976/7941) записах ЕКГ пацієнтів з групи зипразидону та 7,5 % (73/975) записах ЕКГ пацієнтів з групи плацебо. Пролонгація QT > 60 мсек спостерігалась у 1,6 % (128/7941) та 1,2 % (12/975) записів від пацієнтів з групи зипразидону та плацебо відповідно. Частота пролонгації інтервалу QT більше 500 мсек була 3 серед 3266 (0,1 %) у групі пацієнтів, що лікувалися зипразидоном та 1 серед 538 (0,2 %) серед пацієнтів, що лікувалися плацебо. Подібні дані отримані у клінічних дослідженнях з приводу біполярної манії.

В довготривалих клінічних дослідженнях з приводу підтримувальної терапії шизофренії, рівень пролактину у пацієнтів, що лікувалися зипразидоном, іноді був підвищений, проте у більшості пацієнтів повертався до нормальних рівнів без припинення терапії. До того ж потенціальні клінічні прояви у вигляді гінекомастії та збільшення молочних залоз були рідкими.

У постмаркетингових дослідженнях спостерігалися такі побічні реакції:

розлади імунної системи: алергічні реакції;

психічні розлади: безсоння, манія/гіпоманія;

розлади нервової системи: параліч лицьового нерва, злоякісний нейролептичний синдром, серотоніновий синдром (окремо або у комбінації з серотонінергічними лікарськими препаратами), пізня дискінезія;

серцеві розлади: тахікардія, вентрикулярна тахікардія (Torsades des pointes);

судинні розлади: ортостатична артеріальна гіпотензія, синкопе;

шлунково-кишкові розлади: дисфагія, набряк язика;

розлади шкіри та підшкірних тканин: ангіоедема, висип;

розлади нирок та сечовидільної системи: енурез, нетримання сечі;
розлади статевої системи та молочних залоз: галакторея, пріапізм.

Передозування.

Дані щодо передозування Зелдоксу® обмежені. Найбільша застосовувана доза становила 12 800 мг. У цьому випадку спостерігалися екстрапірамідні симптоми та інтервал QT 446 мсек (без кардіологічних ускладнень). Загалом у випадках передозування найбільш частими симптомами є екстрапірамідні симптоми, сонливість, тремор та занепокоєння.

Специфічного антидоту Зелдоксу® не існує. У випадках передозування Зелдоксу® слід забезпечити доступ свіжого повітря та адекватну вентиляцію і оксигенацію. Рекоменується промивання шлунка (після інтубації у непритомних пацієнтів) і призначення активованого вугілля одночасно з проносними засобами. Можливість розвитку притуплення відчуттів, судом або дистонічних реакцій голови та шиї при передозуванні зумовлює ризик аспірації під час блювання. Потрібен терміновий моніторинг функції серцево-судинної системи, що включає тривалий електрокардіографічний моніторинг з метою виявлення можливих аритмій. Враховуючи широке зв'язування Зелдоксу® з протеїнами плазми, малоймовірно, що гемодіаліз буде ефективним при передозуванні. Ретельний контроль стану хворого має тривати до ліквідації проявів передозування.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Досліджень у вагітних не проводили. Жінкам репродуктивного віку при застосуванні Зелдоксу® слід застосовувати відповідний метод контрацепції. Оскільки дані щодо ефектів Зелдоксу® у людини обмежені, його застосування під час вагітності не рекомендується.

Невідомо, чи виділяється Зелдокс® із грудним молоком. Слід відмовитися від годування груддю під час застосування Зелдоксу®.

Діти.

Безпека та ефективність препарату у дітей до 18 років не встановлена.

Особливості застосування.

Інтервал Q-T

Зелдокс® викликає незначне або помірне подовження інтервалу Q-T.

У премаркетингових клінічних дослідженнях частота пролонгації QT-інтервалу більше 500 мсек складала 3 на 3266 (0.1 %) у групі пацієнтів, які лікувалися зипразидоном і 1 на 538 (0,2 %) у групі плацебо.

Застосування деяких медикаментів, що здатні подовжувати інтервал Q-T, включно з антиаритмічними засобами класу IA та III, зрідка може супроводжуватися випадками тріпотіння-мерехтіння передсердь і небезпечної для життя аритмії.

У постмаркетинговому періоді спостерігалися поодинокі випадки виникнення вентрикулярної тахікардії (Torsades des pointes) у пацієнтів із множинними факторами ризику, що приймали зипразидон. Проте причинний зв'язок між цим ускладненням і прийомом зипразидону не встановлений. Тому Зелдокс® слід з обережністю призначати пацієнтам, які мають фактори ризику, такі як брадикардія, порушення електролітного балансу, одночасне застосування інших препаратів, що подовжують інтервал Q-T (при цьому збільшується ймовірність виникнення названих аритмій).

У випадках, коли відомості про виникнення аритмій є в анамнезі чи прояви аритмії виникають під час лікування Зелдоксом®, слід ретельно дослідити стан та функцію серця. Якщо інтервал Q-T перевищує 0,5 секунд, рекомендовано припинити лікування.

Злоякісний нейролептичний синдром

Існують повідомлення про виникнення злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС), фатального ускладнення, пов'язаного з застосуванням антипсихотичних препаратів, включаючи зипразидон.

Якщо у пацієнта з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про розвиток ЗНС, або тримається висока температура, причини якої невідомі, без додаткових ознак ЗНС, слід припинити застосування

усіх антипсихотичних препаратів.

Пізня дискінезія

Як і решта антипсихотичних засобів, Зелдокс® потенційно може бути причиною розвитку пізньої дискінезії та інших пізніх екстрапірамідних синдромів при тривалому застосуванні. При появі ознак і симптомів пізньої дискінезії необхідно зменшити дозу Зелдоксу® або припинити лікування.

Судоми

Як і при застосуванні інших антипсихотичних засобів, при лікуванні зипразидоном хворих із судомами в анамнезі необхідно бути обережними.

Підвищений рівень смертності у пацієнтів літнього віку з психозом, пов'язаним з деменцією

У пацієнтів літнього віку з психозом, пов'язаним із деменцією, існує підвищений ризик смертності при лікуванні деякими антипсихотичними препаратами порівняно з плацебо. Результати дослідження застосування зипразидону для лікування пацієнтів літнього віку з деменцією, є недостатніми для того, щоб зробити висновки про наявність або відсутність підвищеного ризику смертності при лікуванні зипразидоном порівняно з плацебо у даній категорії пацієнтів. Зипразидон не одержав схвалення для лікування пацієнтів літнього віку з психозом, пов'язаним із деменцією.

Препарат містить лактозу в якості неактивної речовини, тому пацієнти із рідкими спадковими порушеннями толерантності до галактози, недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози та галактози не повинні приймати цей препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Зипразидон може спричинювати сонливість, запаморочення і може впливати на здатність керувати автомобілем та роботу з іншими механізмами. Слід попереджати пацієнтів про можливу загрозу при керуванні небезпечним обладнанням, у тому числі автомобілями.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Взаємодія з антиаритмічними засобами IA та III класів та іншими засобами, що подовжують інтервал Q-T, описана в розділі «Особливості застосування. Інтервал Q-T».

Вплив зипразидону на інші засоби

У дослідженні з використанням мікросом печінки людини не виявлено інгібуючої дії зипразидону на CYP1A2, CYP2C9 або CYP2C19. Концентрація зипразидону необхідна для того, щоб спричинити інгібіцію CYP2D6 та CYP3A4 *in vitro*, щонайменше у 1000 разів вище, ніж вільна концентрація, яка може зустрічатися *in vivo*.

Декстрометорфан

Препарат не змінює метаболізму декстрометорфану до його основного метаболіту декстрофану, який здійснюється за допомогою CYP2D6.

Оральні контрацептиви

Застосування Зелдоксу® не спричиняє суттєвих змін у фармакокінетиці естрогенів (етинілестрадіолу, субстрату CYP3A4) або компонентів прогестерону.

Літій

Спільне застосування зипразидону з літієм не впливає на фармакокінетику останнього.

Нейротропні засоби/алкоголь

Враховуючи те, що основним місцем дії Зелдоксу® є центральна нервова система, треба бути обережним при його використанні разом з іншими нейротропними засобами, що діють на допамінергічну та серотонінергічну системи, та з алкоголем.

Зв'язування з протеїнами

Зипразидон зв'язується з протеїнами плазми. При вивченні *in vitro* було встановлено, що зв'язування зипразидону з протеїнами плазми не змінювалося під впливом варфарину чи пропранололу (медикаменти, що мають виражену здатність зв'язуватися з протеїнами плазми), так само як і зипразидон не впливав на зв'язування з протеїнами цих двох препаратів. Отже, можливість медикаментозної взаємодії з зипразидоном шляхом заміщення є малоюмовірною.

Вплив інших засобів на зипразидон

Кетоконазол

Інгібітор СYP3A4 кетоконазол (400 мг на добу) підвищує концентрації Зелдоксу® (AUC і C_{max}) на 35 %.

Карбамазепін

Застосування карбамазепіну (індуктор СYP3A4) по 200 мг 2 рази на день спричинює зменшення концентрацій зипразидону на 36 %.

Циметидин

Циметидин, неспецифічний інгібітор СYP, суттєво не змінював фармакокінетику зипразидону.

Антациди

Застосування антацидів, що містять алюміній та магній, не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику Зелдоксу®.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Зелдокс® має велику спорідненість з дофаміновими рецепторами типу 2 (D₂) та суттєво більшу спорідненість із серотоніновими рецепторами типу 2_A(5HT_{2A}). Зелдокс® також взаємодіє із серотоніновими 5HT_{2C}-, 5HT_{1D}- та 5HT_{1A}-рецепторами, причому його спорідненість з цими рецепторами така ж сама або перевищує спорідненість із дофаміновими D₂-рецепторами. Зелдокс® має помірну спорідненість із нейрональними системами транспорту серотоніну або норадреналіну, також має помірну спорідненість з гістаміновими H₁-рецепторами та альфа₁-адренорецепторами. Антагонізм між цими рецепторами може виявлятися сонливістю та ортостатичною гіпотензією. Зелдокс® виявляв незначну спорідненість із мускариновими M₁-холінорецепторами. Антагонізм між цими рецепторами може виявлятися порушеннями пам'яті.

Зелдокс® виявляє властивості антагоніста відносно серотонінових 2_A(5HT_{2A})- та дофамінових 2(D₂)-рецепторів. Це передбачає, що антипсихотична активність препарату частково опосередкована поєднанням цих антагоністичних впливів. Зелдокс® також є потужним антагоністом 5HT_{2C}- та 5HT_{1D}-рецепторів і потужним агоністом 5HT_{1A}-рецепторів та інгібітором зворотного нейронального захоплення норадреналіну та серотоніну.

Через 12 годин після одноразового введення дози 40 мг спостерігається блокада більш ніж 80 % серотонінових рецепторів типу 2_A та більш ніж 50 % дофамінових рецепторів типу D₂, за даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ).

У межах подвійного сліпого порівняльного дослідження вимірювали метаболічні параметри, у тому числі масу тіла, рівні загального холестерину натщесерце, тригліцеридів, інсуліну та індекс інсулінрезистентності (IR). У пацієнтів, які одержували лікування зипразидоном, не спостерігалось ніяких суттєвих змін метаболічних показників порівняно з початком дослідження.

Фармакокінетика.

При багаторазовому пероральному застосуванні Зелдоксу® разом із їжею пік сироваткової концентрації, як правило, спостерігається між 6 та 8 годиною після його прийому. Зелдокс® демонструє лінійну кінетику в межах терапевтичних доз від 40 до 80 мг у суб'єктів, які приймали їжу. Після прийому їжі абсолютна біодоступність дози 20 мг становить 60 %. Абсорбція Зелдоксу® знижується на 50 % при його прийомі натщесерце.

Прийом Зелдоксу® двічі на день забезпечує досягнення стійкого рівня, починаючи вже з третього дня. Величина середнього часу напіввиведення Зелдоксу® становить 6,6 години. Зипразидон зв'язується з протеїнами плазми (> 99 %), і цей ефект не залежить від концентрації.

Зелдокс® майже повністю метаболізується після прийому внутрішньо, лише незначна кількість виводиться із сечею (< 1 %) або фекаліями (< 4 %) у незміненому стані. Зелдокс® первинно метаболізується трьома шляхами з утворенням чотирьох основних циркулюючих метаболітів: бензизотіазолу піперазину (БІП) сульфоксиду, БІП сульфону, зипразидону сульфоксиду та S-метилдигідрозипразидону. Приблизно 20 % дози виводиться із сечею та приблизно 66 % - з фекаліями. Незмінений Зелдокс® становить приблизно 44 % загального вмісту зипразидонозалежних сполук у сироватці.

Дослідження *in vitro* демонструють, що СYP3A4 являє собою основний цитохром P450, що каталізує оксидативний метаболізм зипразидону. S-метилдигідрозипразидон утворюється в два етапи за допомогою каталізації альдегідоксидазою та тіолметилтрансферазою.

Зипразидон, S-метилдигідрозипразидон та сульфоксид зипразидону в тестах *in vitro* демонструють властивості, які можуть свідчити про дію, що подовжує інтервал QT. S-метилдигідрозипразидон в основному виводиться за допомогою фекалій та метаболізму, прискореного СYP3A4. Сульфоксид виводиться за допомогою ниркової екстракції та вторинного метаболізму, каталізованого СYP3A4.

У ході дослідження фази I інгібітор СYP3A4 кетоконазол (400 мг/день) збільшував концентрації зипразидону в сироватці на < 40 %. Концентрація у сироватці S-метил-дигідрозипразидону при очікуваному T_{max} зипразидону була підвищена на 55 % протягом застосування кетоконазолу. Додаткового подовження інтервалу QT не спостерігалось.

Фармакокінетичний скринінг не виявив будь-якої суттєвої різниці фармакокінетичних параметрів між особами, які палять і не палять.

Також не виявлено будь-яких вікових або статевих особливостей фармакокінетики Зелдоксу®.

При пероральному прийомі Зелдоксу® не помічено різниці у фармакокінетиці препарату у хворих із помірним і тяжким порушенням функції нирок. Дотепер невідомо, чи збільшується сироваткова концентрація метаболітів у таких пацієнтів.

При легких і середніх формах печінкової недостатності (Чайльд-П'ю А або В) внаслідок цирозу сироваткові концентрації після перорального прийому підвищувалися на 30 %, а термін напіввиведення був на 2 години довший, ніж у пацієнтів із нормальною функцією печінки.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані з безпеки зипразидону не виявили ніяких особливих факторів ризику для людей на підставі звичайних досліджень із фармакологічної безпеки, генотоксичності та канцерогенного потенціалу. У репродуктивних дослідженнях, проведених на щурах та кролях, зипразидон не виявив тератогенного впливу. Негативний вплив на фертильність та збільшення кількості мертвонароджених плодів, зменшення маси тіла народжуваних плодів, а також уповільнений функціональний розвиток спостерігалися в дозах, які були токсичними для материнського організму (напр., седативний ефект та зменшення приросту маси тіла). Збільшена перинатальна смертність та уповільнений функціональний розвиток новонароджених спостерігалися при концентраціях препарату в плазмі материнських організмів, що були подібними до максимальних концентрацій у людей, які одержували терапевтичні дози.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий порошок у твердих желатинових капсулах: № 4 блакитного кольору із затискачем та маркуванням чорними чорнилами «Pfizer» на кришці і «ZDX 40» на корпусі для 40 мг; №3 білого кольору із затискачем та маркуванням чорними чорнилами «Pfizer» на кришці і «ZDX 60» на корпусі для 60 мг; №2 блакитного та білого кольорів із затискачем та маркуванням чорними чорнилами «Pfizer» на кришці і «ZDX 80» на корпусі для 80 мг.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у темному, сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 капсул у блістерних упаковках з ПВХ та алюмінієвої фольги, по 3 блістерні упаковки в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження.

Heinrich Mack Str.35, 89257 Illertissen, Germany.