

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗЕЛДОКС®
(ZELDOX®)

Склад:

діюча речовина: зипразидон у вигляді зипразидону мезилату тригідрату 20 мг;
допоміжні речовини: порошок: натрію β-циклодекстрин сульфобутиловий ефір;
розчинник: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Похідні індолу.
Код АТС N05A E04.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Для лікування невідкладних станів ажитації у пацієнтів з шизофренією, коли пероральна терапія є неприйнятною.

Протипоказання.

Зелдокс® протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до зипразидону або будь-якої з допоміжних речовин; 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.

Зелдокс® протипоказаний при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що подовжують інтервал Q-T: арсену триоксид, галофантрин, левометадилу ацетат, мезоридазин, тіоридазин, пімозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, долазетрону мезилат, мефлохін, сертиндол або цизаприд.

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

Внутрішньом'язове застосування препарату не рекомендується людям літнього віку (старше 65 років).

Спосіб застосування та дози.

Лише для внутрішньом'язового введення. Слід уникати застосування внутрішньовенно.

Лікарську форму препарату для внутрішньом'язового введення слід застосовувати тільки у тих пацієнтів, у яких застосування пероральної лікарської форми є неприйнятним.

Вміст флакона слід розчинити шляхом додавання 1,2 мл води для ін'єкцій, що відповідає концентрації Зелдоксу® 20 мг/мл, та збовтати до повного розчинення. Слід використовувати тільки прозорий розчин без наявності сторонніх часток. З кожного

флакона може бути використана тільки одна доза (0,5 мл, що дорівнює 10 мг зипразидону, або 1,0 мл, що відповідає 20 мг зипразидону), а залишок знищується.

Для забезпечення стерильності розчиненого препарату рекомендується використати його одразу ж після приготування або протягом 24 годин за умови збереження розчину при температурі від 2 до 8 °С.

Дорослі

Рекомендована доза становить 10 мг з можливим збільшенням за необхідності до 40 мг на добу. Наступні дози 10 мг можуть вводитися кожні 2 години. Деякі пацієнти можуть потребувати початкової дози 20 мг, з наступною дозою 10 мг через 4 години. Після цього дози 10 мг можуть вводитися кожні 2 години, але не повинні перевищувати максимальної добової дози 40 мг. Введення Зелдоксу® шляхом

внутрішньом'язових ін'єкцій більше 3 днів не досліджувалося.

У випадку необхідності довготривалого лікування, необхідно якнайшвидше замінити внутрішньом'язове застосування на пероральне, капсулами зипразидону гідрохлориду до 80 мг два рази на день.

Люди літнього віку

Клінічний досвід застосування внутрішньом'язових ін'єкцій для лікування пацієнтів літнього віку (старше 65 років) обмежений, тому внутрішньом'язові ін'єкції не рекомендуються таким пацієнтам.

Застосування при порушеннях функції нирок

У пацієнтів з порушеннями функції нирок внутрішньом'язові ін'єкції Зелдоксу® слід застосовувати з обережністю.

Застосування при порушеннях функції печінки

Хворим з недостатньою функцією печінки слід призначати менші дози.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були нудота, седація, запаморочення, біль в місці ін'єкції, головний біль та сонливість. Всі побічні реакції перераховані по класах та частоті (дуже часті (>1/10), часті (>1/100, <1/10), нечасті (>1/1000, <1/100) та рідкі (<1/1000)).

Розлади метаболізму та живлення: нечасті – анорексія.

Психіатричні розлади: нечасті – ажитація, антисоціальна поведінка, психотичні розлади, безсоння, тик.

Розлади нервової системи: часті – акатизія, запаморочення, дистонія, головний біль, седація, сонливість; нечасті – ригідність «шестерні», постуральне запаморочення, дизартрія, дискінезія, диспраксія, паркінсонізм, тремор.

Серцеві розлади: нечасті – брадикардія, тахікардія.

Розлади органа слуху: нечасті – вертиго.

Судинні розлади: часті – артеріальна гіпертензія; нечасті – припливи, ортостатична артеріальна гіпотензія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: нечасті – ларингоспазм.

Шлунково-кишкові розлади: часті – нудота, блювання; нечасті – запор, діарея, рідкі випорожнення, сухість у роті.

Розлади шкіри та підшкірних тканин: нечасті – гіпергідроз.

Скелетно-м'язові розлади: часті – ригідність м'язів.

Загальні розлади та стан місця введення: часті – астенія, відчуття жару у місці ін'єкції, біль в місці ін'єкції; нечасті – синдром відміни лікарського засобу, стомлюваність, грипоподібний стан, дискомфорт в місці ін'єкції, подразнення в місці ін'єкції.

Дослідження: нечасті – зниження артеріального тиску, збільшення ферментів печінки.

В постмаркетинговому періоді мала місце інформація про такі побічні ефекти:

З боку імунної системи – анафілактичні реакції.

Психічні розлади – безсоння, манія/гіпоманія.

З боку нервової системи – параліч лицевого нерва, злоякісний нейролептичний синдром, серотоніновий синдром, пізня дискінезія.

З боку серцевої системи – пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

З боку судин – синкопе.

З боку шлунково-кишкового тракту – набряк язика, дисфагія.

З боку шкіри та підшкірних тканин – гіперчутливість, ангіоедема.

З боку нирок та сечовидільної системи – енурез, нетримання сечі.

З боку репродуктивної системи – галакторея, пріапізм.

Передозування.

Дані щодо передозування Зелдоксу® обмежені. Найбільша застосовувана одноразова внутрішня доза становила 12 800 мг. У цьому випадку спостерігалися екстрапірамідні симптоми та пролонгація

інтервалу QT 446 мсек (без кардіологічних ускладнень). Загалом у разі передозування найчастішими симптомами є екстрапірамідні симптоми, сонливість, тремор та занепокоєння.

Специфічного антидоту Зелдоксу® не існує. 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 для виявлення можливих аритмій.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Досліджень у вагітних не проводили. Жінкам дітородного віку при прийомі Зелдоксу® слід застосовувати відповідний метод контрацепції. Оскільки дані щодо ефектів Зелдоксу® у людини обмежені, його застосування під час вагітності не рекомендовано. Невідомо, чи виділяється Зелдокс® із грудним молоком. Слід відмовитися від годування груддю під час застосування Зелдоксу®.

Діти.

Безпека та ефективність препарату у дітей та підлітків не встановлені.

Особливості застосування.

Інтервал Q-T

Зелдокс® викликає незначне або помірне подовження інтервалу Q-T, тому препарат не слід застосовувати разом з медикаментами, що здатні подовжувати інтервал Q-T. Зелдокс® слід з обережністю призначати пацієнтам з вираженою брадикардією. Електролітний дисбаланс (гіпокаліємія та гіпомagneмія) підвищує ризик зловласних аритмій і тому повинен бути відкорегований до початку лікування зипразидоном. Перед початком лікування пацієнтів з серцевими захворюваннями в стабільному стані слід провести ЕКГ-контроль.

При наявності таких симптомів з боку серця, як серцебиття, вертиго, синкопе або судоми, слід розглянути питання про можливість зловласної серцевої аритмії та виконати оцінку серцевої діяльності, включаючи ЕКГ. Якщо інтервал Q-T перевищує 500 мс, рекомендовано припинити лікування.

Існують поодинокі постмаркетингові повідомлення про вентрикулярну тахікардію типу «пірует» у пацієнтів з множинними факторами ризику, які застосовували зипразидон.

Зловласний нейролептичний синдром

Існують повідомлення про виникнення зловласного 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, слід припинити прийом усіх антипсихотичних препаратів.

Хвороби серцево-судинної системи

Достатня кількість пацієнтів з хворобами серцево-судинної системи не брала участі у клінічних дослідженнях. Таким чином, безпечно застосування лікарського засобу для внутрішньом'язового застосування не встановлено.

Артеріальний тиск

Запаморочення, тахікардія та постуральна гіпотензія досить часто спостерігаються у пацієнтів після внутрішньом'язового застосування зипразидону. Також були повідомлення про поодинокі випадки артеріальної гіпертензії. Слід застосовувати препарат з обережністю, особливо в амбулаторних пацієнтів.

Судоми

При лікуванні хворих із судомами в анамнезі необхідно бути обережними.

Печінкова недостатність

Немає достатнього досвіду застосування препарату у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, тому зипразидон слід застосовувати з обережністю в цій групі пацієнтів.

Підвищений ризик інсульту у пацієнтів з деменцією

У рандомізованих, плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях при застосуванні деяких атипичних антипсихотичних засобів у пацієнтів з деменцією спостерігався підвищений (приблизно в 3

рази) ризик цереброваскулярних ускладнень. Механізм підвищення ризику – невідомий. Підвищений ризик не може бути виключеним для інших антипсихотичних засобів або інших груп пацієнтів. Зелдокс слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які мають підвищений ризик інсульту.

Зростання смертності серед пацієнтів похилого віку із психозом, пов'язаним із деменцією. Показано зростання смертності при застосуванні деяких атипичних антипсихотичних засобів, порівняно з плацебо, при лікуванні пацієнтів похилого віку з психозом, пов'язаним з деменцією. Проведених досліджень із зипразидоном недостатньо для того, щоб зробити висновок щодо зростання смертності при застосуванні зипразидону, порівняно з плацебо, у цієї групи пацієнтів. Зипразидон не затверджений для лікування пацієнтів похилого віку з психозом, пов'язаним з деменцією.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

Дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки зипразидону з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, не проводились. Аддитивний ефект зипразидону і цих лікарських засобів не може бути виключеним, тому зипразидон не слід застосовувати одночасно з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, такими, як антиаритмічні засоби IA та III класів, триоксид арсену, галофантрин, левометадилу ацетат, мезоридазин, тіоридазин, пімозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, долазетрону мезилат, мефлохін, сертиндол або цизаприд.

Засоби, що впливають на ЦНС та алкоголь

Зипразидон слід з обережністю застосовувати в комбінації з іншими засобами, що впливають на ЦНС та алкоголем, зважаючи на його первинні ефекти.

Вплив зипразидону на інші засоби

Всі дослідження взаємодії були проведені з формою зипразидону для перорального застосування.

Дослідження *in vivo* з декстрометорфаном не показало помітної інгібіції CYP2D6 при концентрації в плазмі на 50 % нижче за ту, що отримували після застосування 40 мг зипразидону двічі на день.

In vitro дані вказували на те, що зипразидон може бути помірним інгібітором CYP2D6 та CYP3A4. Проте малоймовірно, що зипразидон може клінічно значущим чином впливати на фармакокінетику лікарських засобів, що метаболізуються цими ізоформами цитохрому P450.

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

Спільне застосування зипразидону з літієм не впливає на фармакокінетику останнього.

Вплив інших засобів на зипразидон

Інгібітор CYP3A4 кетоконазол (400 мг на добу) підвищує концентрації Зелдоксу® в сироватці на < 40 %. Сироваткові концентрації S-метил-дигідрозипразидону та зипразидону сульфоксиду в очікуваному T_{max} зипразидону були збільшеними на 55 % і 8 %, відповідно. Не спостерігалось додаткового подовження інтервалу QT. Зміни фармакокінетики внаслідок одночасного застосування сильних інгібіторів CYP3A4 є малоймовірними, та не мають клінічного значення, тому корекція дози не є необхідною.

Застосування карбамазепіну по 200 мг 2 рази на день протягом 21 дня впливало на зменшення концентрації зипразидону приблизно на 35 %.

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

Серотонінергічні лікарські засоби

Були поодинокі повідомлення про тимчасовий серотоніновий синдром, пов'язаний з терапевтичним застосуванням зипразидону в комбінації з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, такими, як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI). Ознаки серотонінового синдрому

можуть включати збентеження, ажитацію, лихоманку, спітніння, атаксію, гіперрефлексію, міоклонію та діарею.

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}). 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). 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 з нейрональними системами транспорту серотоніну або норадреналіну, також має помірну спорідненість з гістаміновими H₁-рецепторами та альфа₁-адренорецепторами. Зелдокс® виявляє незначну спорідненість із мускариновими M₁-холінорецепторами.

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 й потужним агоністом 5HT_{1A}-рецепторів та інгібітором зворотного нейронального захоплення норадреналіну та серотоніну.

У клінічних дослідженнях була доведена безпека і переносимість внутрішньом'язових ін'єкцій з подальшим застосуванням пероральної терапії.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Біодоступність Зелдоксу® при внутрішньом'язовому введенні дорівнює

100 %. Після введення одноразової дози внутрішньом'язовим шляхом пікові сироваткові концентрації звичайно досягаються через 30-60 хвилин. Вони є дозозалежними та спостерігаються протягом 3 днів після ін'єкції, при цьому спостерігається незначна кумуляція.

Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 1,1 л/кг. Зипразидон більш ніж на 99 % зв'язується з білками сироватки.

Біотрансформація та виведення. Середній кінцевий період напівжиття на 3 день після застосування препарату коливається в межах від 8 до 10 годин. Середній кінцевий період напівжиття зипразидону після внутрішньовенного застосування становить 6 годин. Середній кліренс зипразидону після внутрішньовенного введення становить 5 мл/хв/кг. Приблизно 20 % дози виводиться з сечею та приблизно 66 % – з фекаліями.

Після внутрішнього застосування зипразидон широко метаболізується, лише незначна кількість виводиться із сечею (< 1 %) або фекаліями (< 4 %) у незмінному стані. Зелдокс® первинно метаболізується трьома шляхами з утворенням чотирьох основних циркулюючих метаболітів – бензизотіазолу піперазину (БІП) сульфоксиду, БІП сульфону, зипразидону сульфоксиду та S-метилдигідрозипразидону. Дослідження

in vivo свідчать, що утворення S-метилдигідрозипразидону є провідним шляхом метаболізму зипразидону. Дослідження *in vitro* свідчать, що цей метаболіт виникає через зменшення каталізації альдегідоксидазою, з наступним S-метилюванням. Окислювальний метаболізм, в основному, за рахунок CYP3A4 з можливим залученням CYP1A2, також має місце.

Зипразидон, S-метилдигідрозипразидон і зипразидону сульфоксид при дослідженні

in vitro розподіляють властивості, які можуть прогнозувати ефект подовження QT. S-метилдигідрозипразидон в основному виводиться з фекаліями шляхом екскреції з жовчю з незначним метаболізмом за рахунок CYP3A4. Зипразидону сульфоксид виводиться шляхом ниркової екскреції та вторинного метаболізму, що каталізується CYP3A4.

Окремі групи пацієнтів.

Фармакокінетичний скринінг не виявив будь-якої суттєвої різниці фармакокінетичних параметрів в осіб, які курять і не курять, при внутрішньому застосуванні препарату.

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

У зв'язку з тим, що нирковий кліренс дуже мало впливає на загальний кліренс, не відзначалось прогресивного збільшення експозиції зипразидону, коли зипразидон вводився досліджуваним з різними рівнями ниркової функції. Експозиція у досліджуваних з легкою (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв), помірною (кліренс креатиніну 10-29 мл/хв) і тяжкою недостатністю (що вимагає діалізу) була 146 %, 87 % і 75 % порівняно зі здоровими досліджуваними (кліренс креатиніну > 70 мл/хв) після застосування внутрішньо дози 20 мг 2 рази на день протягом семи днів. Невідомо, чи збільшувались концентрації метаболітів в сироватці у цих пацієнтів.

При легкому або помірному погіршенні функції печінки (Child-Pugh A або B), викликаному цирозом, концентрація в сироватці після застосування внутрішньо була на 30 % вище, і кінцевий період напівжиття був приблизно на 2 години довше, ніж у нормальних пацієнтів. Вплив печінкової недостатності на концентрації метаболітів у сироватці невідомий.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані з безпеки зипразидону не виявили ніяких особливих факторів ризику для людей на підставі звичайних досліджень з 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, що спричиняли негативні ефекти, які свідчили про токсичність для материнського організму (наприклад, зменшення приросту маси тіла). Збільшена перинатальна смертність та уповільнений функціональний розвиток новонароджених спостерігали при концентраціях препарату в плазмі материнських організмів, що були подібними до максимальних концентрацій у людей, які одержували терапевтичні дози.

У парентеральних дослідженнях зипразидону не було негативних даних, що мали відношення до клінічного застосування продукту.

Зміни скелета, але не вади розвитку, спостерігались у кролика у тератологічному дослідженні допоміжної речовини сульфобутилового ефіру β-циклодекстрину натрію.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий ліофілізат.

Несумісність.

Даний лікарський засіб не змішувати з іншими препаратами або розчинниками, окрім води для ін'єкцій, що додається (див. розділ «**Спосіб застосування та дози**»).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Препарат слід негайно використати після розчинення порошку.

Зберігати в не доступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. Не заморожувати.

Упаковка.

По 1 флакону порошку зипразидону, закупореному резиною пробкою та обжатому алюмінієвим ковпачком із пластиковим диском «flipp-off» разом із 1 ампулою розчинника в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Пі.Джі.Ем., Франція.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 7 з 7. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
Пфайзер Айленд Фармасьютікалз, Ірландія.
Бен Веню Лабораторіаз Інк., Сполучені Штати Америки (США).

Місцезнаходження.

Zone Industrielle, 29 route des Industries 37530 POCE SUR CISSE, France.

Pottery Road, Dun Laoghaire, Co Dublin, Ireland.

300 Northfield Road, P.O.Box 46568, Bedford, Ohio 44146-0568, USA.