

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА ZOLEPTIL®

## 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zoleptil®

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕНИ СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка Zoleptil® 25 mg: Zotepine 25 mg.

Лекарствено вещество в една таблетка Zoleptil® 50 mg: Zotepine 50 mg.

Лекарствено вещество в една таблетка Zoleptil® 100 mg: Zotepine 100 mg.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. ПОКАЗАНИЯ

Zoleptil® е показан за лечение на шизофрения.

### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Zoleptil® се приема през устата, с или без храна, като дневната доза е разделена на няколко приема.

#### *Възрастни*

Ефективната доза за възрастни е 75 до 300 mg дневно. Като начална доза се препоръчват 25 mg 3 пъти дневно. Дозата може да се адаптира в зависимост от терапевтичния отговор до достигане на препоръчвания максимум от 100 mg 3 пъти дневно. Препоръчително е адаптирането на дозировката да се извършва през интервал от 4 дни.

Дози, надвишаващи 100 mg 3 пъти дневно, не са приемливи, тъй като би могъл да се повиши рискът от поява на гърчове.

#### *Деца*

Употребата на Zoleptil® при деца (под 18 годишна възраст) не е препоръчителна.

*Пациенти в напреднала възраст или с доказано бъбречно и/или чернодробно заболяване*

Началната доза Zoleptil® трябва да се понижи до 25 mg 2 пъти дневно. При наложително повишаване на дозата то трябва да се извършва постепенно, като в зависимост от поносимостта и ефективността дозировката може да достигне до 75 mg 2 пъти дневно.

### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Свръхчувствителност към zotepine или някоя от помощните вещества;
- Остра интоксикация с лекарствени средства, включително и алкохол;
- Остър пристъп на подагра или данни за нефролитиаза.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	05-10-36 11-14355-4
До 08.08.08	



#### 4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Както всички други съединения с алфа-1 адренергични блокиращи свойства, Zoleptil® може да предизвика ортостатична хипотония, особено в началото на лечението и при повишаване на дозата. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се изправят бавно от легнало в седнало положение, а кръвното им налягане да бъде периодично контролирано, както се процедира при другите антипсихотични средства. В такива случаи трябва да се прецени евентуално понижаване на дозировката или постепенното ѝ увеличаване.

Провеждане на анестезия би могла да повиши риска от настъпване на хипотония.

Zoleptil® трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнестични данни за тежко сърдечно-съдово заболяване, включително тежка степен на хипертония или болни със силно ограничен сърдечен дебит.

При някои случаи е наблюдавано леко удължение на QT интервала. Zoleptil® трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със склонност към аритмии, напр. такива с коронарно сърдечно заболяване или пациенти, приемащи лекарствени средства, които причиняват удължаване на QT интервала. Повишено внимание се изисква и при пациенти, приемащи лекарства, които водят до хипокалиемия. При лечение на тези рискови групи се препоръчва да се направи предварително ЕКГ, за да се изключат пациенти с удължен QT интервал. Като допълнение към това трябва да се изследват електролитите (калций, калий и натрий) и ако има нарушения, те трябва да се коригират. При повишаване на дозата също се налага провеждане на ЕКГ и контрол на електролитите. Zoleptil® може да предизвика ускоряване на пулса, поради което трябва да се прилага внимателно при пациенти, страдащи от ангина пекторис.

Пациенти с хипертрофия на простатата, задръжка на урина, тясноъгълна глаукома и параличен илеус трябва да приемат Zoleptil® с повишено внимание, поради неговите антихолинергични свойства.

Известно е, че антипсихотичните средства понижават прага на гърчовете. Zoleptil® не бива да се употребява от пациенти, страдащи от епилепсия или с данни за епилепсия в семейството, освен в случаите, при които евентуалната полза надвишава очаквания риск. При дози, надвишаващи общата максимална дневна доза (300 mg), се наблюдава повишаване на честотата на гърчовете. Поради това прилагането на дози, надвишаващи 300 mg дневно, не е препоръчително.

Едновременната употреба на Zoleptil® с високи дози от други антипсихотични средства не е желателна поради понижаване прага на настъпване на гърчове. Преустановяване едновременния прием на средства, потискащи ЦНС, трябва да се извършва с повишено внимание.

Налице са данни, сочещи поява на единични случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС) по време на лечение със Zoleptil®, което е характерно за антипсихотичните средства. Този потенциално фатален



синдром включва ригидност на мускулатурата, ступор, хиперпирексия, лабилен пулс или кръвно налягане, повишение на плазмената креатинин киназа, миоглобинемия и остра бъбречна недостатъчност. При настъпване на НМС употребата на всички антипсихотични средства, включително и на Zoleptil<sup>®</sup>, трябва да се прекрати незабавно и да се проведе консултация със специалист.

Както и други антипсихотични средства, така и Zoleptil<sup>®</sup> може да наруши терморегулацията и в резултат да се прояви хиперпирексия или хипотермия.

При пациенти с доказано чернодробно заболяване е необходим ежеседмичен контрол на функционалните чернодробни проби, поне през първите 3 месеца на лечение със Zoleptil<sup>®</sup>.

Както и при употреба на други антипсихотични средства, така и при лечение със Zoleptil<sup>®</sup>, съществува вероятност от повишаване на теллото, поради което пациентите трябва да получат указания относно хранителния режим.

Има данни за поява на дискинезия по време на лечението, но причинно-следствена връзка не е била установена. В такива случаи трябва да се прецени евентуално понижаване на дозата или преустановяване употребата на всички антипсихотични лекарствени средства.

Описани са симптоми на отнемане като гадене, повръщане, изпотяване и безсъние при рязко преустановяване на лечението с антипсихотични лекарства. Може да се наблюдава и повторна поява на симптомите на основното заболяване, както и двигателни нарушения като акатизия, дистония и дискинезия. По тази причина се налага прекъсването на лечението да става постепенно.

Съществува вероятност, както е и при останалите антипсихотични средства, от понижение броя на левкоцитите, но рискът по отношение на безопасността на пациента е минимален. В случай, че се подозира левкопения, трябва да се установи броят на левкоцитите и при необходимост да се проведе консултация със специалист.

Теоретично Zoleptil<sup>®</sup> може да доведе до влошаване състоянието на пациенти с болест на Паркинсон. Продуктът води до повишаване на концентрацията на пикочна киселина в серума. При случаи на лечение на пациенти с подагра, което е изключително рядко, или такива с висока серумна концентрация на пикочна киселина, към лечението трябва да се пристъпи с повишено внимание, като същевременно се поддържа нормална диуреза, до възстановяване на нормалните стойности на пикочната киселина.

Употребата на Zoleptil<sup>®</sup> може да се осъществи най-рано 3 седмици след остър пристъп на подагра. Съществува теоретичен риск от образуване на уратни конкременти в бъбреците, поради което Zoleptil<sup>®</sup> не трябва да се прилага при пациенти с нефролитиаза в анамнезата. Според проучванията, на практика такъв риск е минимален.

Лечението на пациенти с тумори на надбъбречната кора - феохромоцитом или невробластом, трябва да бъде провеждано с повишено внимание.



Таблетките Zoleptil® съдържат 1.12 мг глюкоза (таблетки от 25 мг), 2.53 мг глюкоза (таблетки от 50 мг) и 4.42 мг глюкоза (таблетки от 100 мг). При приемането на Zoleptil® съгласно препоръчаната дозировка, всяка доза доставя до 5.6 мг глюкоза.

#### 4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Едновременното приложение на Zoleptil® с други лекарствени средства, потискащи ЦНС, трябва да се осъществява с повишено внимание, поради потискащия ефект на препарата по отношение на ЦНС.

Тъй като той притежава свойствата, характерни за алфа-1 блокерите, необходимо е повишено внимание при едновременната му употреба с хипотензивни средства и някои анестетици. Поради ефекта му върху алфа-адренорецепторите, едновременното приложение на продукта с адреналин може да предизвика понижаване на кръвното налягане. Теоретично може да се достигне до отслабване на терапевтичния ефект на alpha-methyldopa, guanetidine и clonidine.

Стандартните изследвания по отношение на метаболизма проведени *in vitro* не дават доказателства за наличие на специфичен механизъм, който да предизвика значими лекарствени взаимодействия със Zoleptil®. Установено е, че CYP 1A2 и CYP 3A4 са основните цитохром-P<sub>450</sub> изоензими, отговорни за метаболизма на zotepine. Трябва да се отбележи, че не е било установено клинично взаимодействие по отношение на CYP 2D6 изоензим, което показва, че антидепресантите и други лекарствени продукти, зависими от този изоензим, не взаимодействат със Zoleptil®.

Литият се отделя главно посредством бъбреците, поради което не се очаква взаимодействие, базиращо се на метаболизма със Zoleptil®.

Има вероятност за взаимодействие на продукта с антиконвулсивни средства, което е било доказано и от проведените клиничните изпитвания.

Приетата заедно с еднократна перорална доза Zoleptil® храна, забавя с 30% постъпването му в плазмата, но не повлиява степента на абсорбцията му, поради което се приема, че влиянието на храната при хронична употреба не е клинично значимо.

#### 4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Употребата на Zoleptil® при бременни жени не е проучвана, поради което продуктът не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато евентуалната полза за надвишава потенциалния риск за бебето. Жени в детеродна възраст трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на прием на Zoleptil®.

Доказано е, че Zoleptil® и метаболитите му преминават в кърмата на плъхове. Публикувано е и съобщение относно наличието на подобен ефект при хора, поради което жените, лекуващи се със Zoleptil®, трябва да преустановят кърменето.



#### 4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Zoleptil® може да предизвика седирание и/или влошаване на бдителността. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини по време на лечението, докато не бъдат установени реакциите им в това отношение.

#### 4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани от страна на различните системи на организма се класифицират в зависимост от честотата на появата им като:

чести > 10%, понякога 1-10%, редки 0,001-1%, изолирани случаи < 0.001%.

Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции при лечение със Zoleptil®.

##### Организмът като цяло

*Чести* - астения, главоболие, инфекции, болки;

*Понякога* - коремна болка, болка в областта на гърдите, втрисане, грип, прилошаване;

*Рядко* - подуване в корема, алергични реакции, оток на лицето, хипотермия, невролептичен малигнен синдром;

*Изолирани случаи* - шок.

##### Сърдечно-съдови реакции

*Чести* - хипотония, тахикардия;

*Понякога* - аритмия, аномалии в ЕКГ, хипертония, ортостатична хипотония, синкоп;

*Рядко* - брадикардия, палпитации.

##### Стомашно-чревни реакции

*Чести* - констипация, диспепсия, повишени стойности на функционалните чернодробни проби;

*Понякога* - анорексия, повишен апетит, диария, гадене, повръщане;

*Рядко* - илеус.

##### Ендокринна система

*Понякога* - повишени стойности на пролактин;

*Рядко* - изтичане на кърма.

##### Кръв и лимфа

*Често* - промени в СУЕ, левкоцитоза, левкопения;

*Понякога* - анемия, тромбоцитоза;

*Рядко* - тромбоцитопения.

##### Метаболитни

*Често* - повишаване на телесното тегло;

*Понякога* - повишени стойности на креатинина, хипергликемия, хипогликемия, хиперлипидемия, хипоурикемия, оток, повишена жажда, понижено телесно тегло.

##### Мускулино-скелетна система

*Понякога* - артралгия, ставно заболяване, миалгия;

*Рядко* - миастения.



### Нервна система

*Често* - Повишена възбудимост, безпокойство, депресия, световъртеж, ксеростомия, аномалии в ЕЕГ, екстрапирамидни синдроми (акатизия, дискинезия, дистонии, Паркинсонизъм), безсъние, повишена саливация, сънливост;

*Понякога* - обърканост, гърчове, дизавтономия, враждебно поведение, понижено либидо, раздразнителност, смущения в говора, вертиго;

*Рядко* - амнезия, атаксия, кома, делириум, хипоестезия, миоклонус;

### Дихателна система

*Често* – ринит;

*Понякога* - поява на кашлица, диспнея;

*Рядко* - епистаксис.

### Кожа и кожни придатъци

*Често* – изпотяване;

*Понякога* - акне, суха кожа, обрив;

*Рядко* - алоpecia, фоточувствителност.

### Сетива

*Често* - замъглено зрение;

*Понякога* - конюнктивит.

### Пикочно - полова система

*Понякога* - импотентност, незадържане на урина;

*Рядко* - абнормна еякулация, менструални смущения, задръжка на урина.

## **4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ**

### *Симптоми на предозирание:*

При предозирание фармакологичните ефекти се усилват - хипотония, тахикардия, аритмии, възбудимост, изразени екстрапирамидни моторни ефекти, хипотермия, хипертермия, гърчове, потискане на дишането, ступор и дори кома.

В случай на предозирание трябва да се мисли за ролята на едновременния прием на други лекарствени средства.

### *Лечение на предозирането*

Няма специфичен антидот за Zoleptil<sup>®</sup>, поради което трябва да се предприемат съответни поддържащи мерки. Дихателните пътища трябва да се почистят и да се поддържат свободни, да се осигури необходимия достъп на кислород и вентилиране. Необходимо е да се прецени евентуално провеждане на стомашна промивка (след ендотрахеална интубация, ако пациентът е в безсъзнание) и прием на активен въглен и лаксативно средство.

Незабавно трябва да се осигури мониториране на сърдечната дейност с постоянен ЕКГ контрол с оглед установяване на потенциални ритъмни нарушения. Хипотонията и съдовият колапс се овладяват чрез прилагане на плазмозаместители и други подходящи мерки. В случай, че за поддържане на съдовете се налага използване на симпатикомиметици, не трябва да се употребяват адреналин и допамин, тъй като при стимулиране на бета-



рецепторите в комбинация с алфа-1 антагонисти и Zoleptil® може да се влоши хипотонията.

Сърдечните аритмии е възможно до бъдат повлияни от корекцията на циркулаторните и метаболитни смущения, но в случай, че те персистират и са живото застрашаващи, може да се наложи провеждане на съответно антиаритмично лечение.

В случай на тежки екстрапирамидни симптоми, трябва да се предприеме антихолинергична терапия. При поява на гърчове може да се приложи диазепам i.v., като се предпочита под форма на инфузия (трябва да има на разположение апаратура за поддържане на изкуствено дишане в случай на респираторна недостатъчност). Пациентът трябва да бъде под постоянен лекарски контрол, като мониторирането продължи до възстановяването на болния.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **АТС код N05 AX11**

Zoleptil® е антипсихотичен агент. Неговото антипсихотично действие се медира от потискане на функцията на допамина в ЦНС посредством антагонизъм, както към D<sub>1</sub>, така и към D<sub>2</sub> - рецептори. Zoleptil® се свързва също с четири 5-хидрокситриптаминови подтипове рецептори, а именно 5-НТ2А, 5-НТ2С и по-късно откритите 5-НТ6 и 5-НТ7 рецептори. Той се свързва и с алфа-1 адренорецептори и хистаминови Н<sub>1</sub> рецептори. Продуктът инхибира и обратното захващане норадреналин, което частично може да компенсира ефекта му като алфа-1 адренергичен антагонист.

### **5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА**

Zotepine се абсорбира добре и претърпява значителен first-pass метаболизъм. Максимална плазмена концентрация се достига след 2-3 часа, последвана от многофазово спадане с полуживот на елиминиране около 14 часа. При дози от 25 до 100 mg кинетиката е линейна, без дозовозависима промяна във времето на полуживот на елиминация, с пропорционално на дозата повишение на плазмените концентрации.

Концентрациите на непроменения zotepine по едно и също време са около 3 пъти по-високи от тези на неговия метаболит - norzotepine, който е също толкова активен.

Почти не съществува екскреция на zotepine в непроменена форма, но той се превръща в неактивни поларни метаболити, които са конюгати на хидроксилирани, деметилирани и S-оксидни съединения. Метаболитите се екскретират с урината и фекалиите в съотношение 4:6.

При пациенти в напреднала възраст, както и при болни с нарушение на чернодробната и бъбречна функция били установени 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации на zotepine в сравнение със здрави, млади доброволци, приемащи същата дозировка. При сравняване на половете, данните показват тенденция към по-високи плазмени нива при здрави жени след еднократен прием, но без разлики при достигане на steady-state концентрации.



Пациенти, страдащи от шизофрения и приемащи Zoleptil® 3 пъти дневно, равновесно състояние се достига за около 4 дни.  $C_{max}$  и AUC са 3-4 пъти по-високи при равновесно състояние поради акумулирането, което се очаква от наблюдаваната скорост на елиминиране. При достигане на steady-state  $C_{max}$  е малко по-малко от 2 пъти по-високата  $C_{min}$  и фармакокинетиката на zotepine е устойчива с линейна кинетика. Плазмените концентрации на norzotepine представляват около 30% от концентрациите на zotepine.

Когато zotepine се прилага заедно с desipramine, не се установява фармакокинетично взаимодействие, което потвърждава, че CYP2D6 (дебризоквиноксидаза) не се повлиява от метаболизма на zotepine и не участва в него.

Свързването на zotepine и фармакологично активния му метаболит norzotepine с плазмените протеини е 97%. Относително ниските плазмени концентрации показват, че протеинът не се измества при взаимодействията лекарство/лекарство.

## **5.5. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ**

Няма данни, доказващи мутагенен, канцерогенен или тератогенен потенциал на продукта.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Lactose monohydrate

Maize starch

Hydroxypropylcellulose

Microcrystalline cellulose

Magnesium stearate

Sucrose

Potassium dihydrogen

phosphate

Macrogol 20000

Povidone K30

Liquid glucose

Calcium carbonate

*Състав на таблетното покритие*

Titanium dioxide (E 171) за Zoleptil® 25 mg таблетки

Mastercote Yellow SP за Zoleptil® 50 mg таблетки

Mastercote Pink SP за Zoleptil® 100 mg таблетки

Самауба wax за Zoleptil® 25 mg, 50 mg и 100 mg таблетки

### **6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Няма.

### **6.3. СРОК НА ГОДНОСТ**

3 години и 6 месеца.





#### **6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

При температура до 25°C.

#### **6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА**

Zoleptil® 25 mg таблетки в комбинирани блистери от PVC/PVDC фолио по 20, 30 и 90 таблетки, поставени в картонена кутия.

Zoleptil® 50 mg таблетки в комбинирани блистери от PVC/PVDC фолио по 20, 30 и 90 таблетки, поставени в картонена кутия.

Zoleptil® 100 mg таблетки в комбинирани блистери от PVC/PVDC фолио по 20, 30 и 90 таблетки, поставени в картонена кутия.

#### **6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Няма

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Актавис” ЕАД,  
бул. “Княгиня Мария Луиза” № 2,  
1000 София, България

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ**

За Zoleptil® 25 mg - Рег. № 20010871/14.08.2001 г.

За Zoleptil® 50 mg - Рег. № 20010872/14.08.2001 г.

За Zoleptil® 100 mg - Рег. № 20010873/14.08.2001 г.

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Япония 1981 год.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Август 2006 г.

