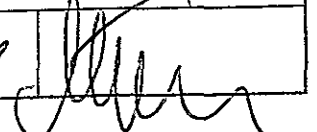


Кратка характеристика на продукта

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	К-4023, К-4024 К-4025 / П. 08.01
611/10.07-09	

1. Търговско име на лекарствения продукт

Zoleptil® 25 mg / Золептил 25 мг

Zoleptil® 50 mg / Золептил 50 мг

Zoleptil® 100 mg / Золептил 100 мг

2. Качествен и количествени състав

1 таблетка Zoleptil® 25 mg съдържа активна съставка zotepine 25 mg.

1 таблетка Zoleptil® 50 mg съдържа активна съставка zotepine 50 mg.

1 таблетка Zoleptil® 100 mg съдържа активна съставка zotepine 100 mg.

3. Лекарствена форма

Zoleptil® 25 mg са бели таблетки със захарна обвивка и надпис:

Z

25

Zoleptil® 50 mg са жълти таблетки със захарна обвивка и надпис:

Z

50

Zoleptil® 100 mg са розови таблетки със захарна обвивка и надпис:

Z

100

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.

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

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

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

Пациенти в напреднала възраст или с доказано бъбречно и/или чернодробно заболяване: началната доза Zoleptil® трябва да се понижи до 25 мг 2 пъти дневно. Необходимо е повишаването на дозата да се извършва постепенно, като в зависимост от поносимостта и ефективността дозировката може да достигне до 75 мг 2 пъти дневно.

4.3. Противопоказания

Zoleptil® не трябва да се прилага при пациенти с данни за свръхчувствителност към зотепин или някоя от помощните съставки в таблетките.

Не трябва да се употребява от пациенти, страдащи от остра интоксикация с лекарствени средства, потискащи ЦНС, включително и алкохол.

Поради наличие от повишен риск за образуване на бъбречни конкременти, Zoleptil® не трябва да се използва при пациенти с остър пристъп на подагра или данни за нефролитиаза в анамнезата.

Майките, които употребяват Zoleptil®, не трябва да кърмят.

4.4. Специални противопоказания и предупреждения за употреба

Натрупаният опит в резултат на проведените клиничните изпитвания, както и широката терапевтична употреба на препарат, дава основание за обобщаване на описаните специални предупреждения и 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. Необходимостта от провеждане на анестезията би могла да повиши риска от настъпване на хипотония. Zoleptil® трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамnestични данни за тежко сърдечно-съдово заболяване, включително тежка степен на хипертония или болни със силно ограничен сърдечен дебит.

При някои клинични изпитвания е било наблюдавано леко удължение на QT интервала.

Zoleptil® трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск от настъпване на аритмии, напр. такива с коронарно сърдечно заболяване или болни, приемащи лекарствени средства, които причиняват удължаване на QT интервала, както и такива, с риск от поява на хипокалиемия. При лечение на тези рискови групи се препоръчва да се направи предварително ЕКГ, за да се изключат пациенти с удължен QT интервал. Zoleptil® може да предизвика ускоряване на пулса, поради което трябва да се прилага внимателно при пациенти, страдащи от ангина пекторис, дължаща се на коронарно заболяване.

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 съществуване на заболяване от епилепсия в семейството, освен в случаите, при които евентуалната полза надвишава очаквания риск. Данните от контролираните клинични изпитвания сочат, че честотата на гърчовете при лечение със Zoleptil® при употреба на максимална дневна доза 300 мг е 0,51%. При дози, надвишаващи общата максимална дневна доза т. е. над 300 мг, се наблюдава повишаване на честотата на гърчовете. Поради това прилагането на дози, надвишаващи 300 мг дневно, не е препоръчително.

Едновременната употреба на Zoleptil® и 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®, трябва да се прекрати незабавно и да се проведе консултация със специалист.

Както и при другите антипсихотични средства, така и при лечението със Zoleptil® може да се наруши терморегулацията и в резултат да се прояви хиперпирексия или хипотермия.

При пациенти в напреднала възраст, както и болни с бъбречно или чернодробно увреждане, лечението трябва да започне с по-ниска начална доза, която постепенно да се повишава, както и с по-ниска максимална дневна доза (виж раздел 4.2.). Необходим е ежеседмичен контрол на функционалните чернодробни проби при пациенти с доказано чернодробно заболяване, поне през първите 3 месеца на лечение със Zoleptil®.

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

По време на провежданите клиничните изпитвания и на маркетинговите проучвания, са били публикувани съобщения за отделни случаи на поява на дискинезия, но причинно-следствена връзка не е била установена. В случай на изява на дискинезия трябва да се прецени евентуално понижаване на дозата или преустановяване употребата на всички антипсихотични лекарствени средства.

Съществува вероятност, както е и при останалите антипсихотични средства, от понижаване на броя на левкоцитите. Широката клинична употреба на Zoleptil® показва, че рискът по отношение на



безопасността на пациента е минимален. В случай, че се подозира съществуване на левкопения, трябва да се установи броят на левкоцитите и при необходимост да се проведе консултация със специалист.

Теоретично Zoleptil® може да доведе до влошаване състоянието на пациенти с болест на Паркинсон. Препаратът 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® 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® не трябва да се използва от 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.

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 ефект му върху алфа-адренорецепторите, едновременното приложение на препарата с адреналин може да предизвика понижаване на кръвното налягане. Теоретично може да се достигне до отслабване на терапевтичния ефект на алфа-метилдопа, гуанетидин и клонидин.

Стандартните изследвания по отношение на метаболизма проведени „ин-витро“ не са дали доказателства за наличие на специфичен механизъм, който да предизвика значими лекарствени взаимодействия със Zoleptil®. „Ин-витро“ проведени проучвания по отношение на чернодробни микrozоми, са установили, че CYP 1A2 и CYP 3A4 са основните цитохром-Р 450 изоензими, отговорни за метаболизма на зотепин. Трябва да се отбележи, че не е било установено клинично взаимодействие по отношение на CYP 2D6 изоензим, което показва, че антидепресантите и други лекарствени средства, зависими от този изоензим няма да проявят взаимодействие със Zoleptil®.

Не са били проведени специфични клинични проучвания, изследващи взаимодействието на препарата с антиконвулсивни средства или литий.

Натрупаните данни за изоензимите сочат съществуването на минимална вероятност от взаимодействие на препарата с антиконвулсивни средства, което е било доказано и от проведените клиничните изпитвания. Литият се отделя главно посредством бъбреците, поради което не се очаква взаимодействие, базиращо се на метаболизма със Zoleptil®.

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

Употреба по време на бременност: Плазмените лекарствени концентрации (AUC) при проучвания на репродуктивните способности, проведени върху животни, обичайно са по-ниски от тези, установени при хора. При плъхове и зайци не се наблюдава тератогенен ефект, но някои индиректни ефекти, медиранни от пролактин и ЦНС, включително понижен фертилитет при женски видове и повишена неонатална смъртност, са били наблюдавани при плъхове.

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



· Кърмене: доказано е, че Zoleptil® и метаболитите му преминават в кърмата на пълхове. 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 седиране 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

При проведени клинични проучвания, както и по време на клиничното приложение на препарата (приблизително 1.98 милиона третирани с медикамента пациенти), били отбелязани следните нежелани лекарствени реакции при най-малко четири случая свързани с провежданото лечение със Zoleptil®.

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%.

Организъмът като цяло

Често наблюдавани: астения, главоболие, инфекции, болки.

Понякога: коремна болка, болка в областта на гърдите, втрисане, грип, прилошаване. Рядко: подуване в коремната област, алергични реакции, оток на лицето, хипотермия, невролептичен малигнен синдром.

Изолирани случаи: шок.

Сърдечно-съдови

Често: хипотония, тахикардия.

Понякога: аритмия, аномалии в ЕКГ, хипертония, ортостатична хипотония, синкоп.

Рядко: брадикардия, палпитации.

Стомашно-чревни

Често: 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 в необичайно време.

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, стимулиране на ЦНС, 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 предозиране: При предозиране 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 предозиране трябва да се мисли за ролята на едновременния прием на други лекарствени средства.

Лечение на предозирането: Няма специфичен антидот за Zoleptil[®], поради което трябва да се предприемат съответни поддържащи мерки. Дихателните пътища трябва да се почистват и да се поддържат свободни, да се осигури необходимото оксигениране 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 да 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 емулсия (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

Zoleptil[®] е антипсихотичен агент.

Вероятно антипсихотичното действие на Zoleptil[®] се медира посредством потискане на функцията на допамина в ЦНС посредством антагонизъм, както към D1, така и към D2 - подобните рецептори. Zoleptil[®] също така се свързва към четири 5-хидрокситриптаминови подтипове рецептори, а именно 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} и по-късно откритите 5-HT₆ и 5-HT₇ рецептори. Той се свързва и с алфа-1 адренорецептори и хистаминови H₁ рецептори. Препаратът също така инхибира обратното захващане норадреналин, което частично може да компенсира ефекта му като алфа-1 адренергичен антагонист.

5.2. Фармакокинетични свойства

Зотепин 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 мг кинетиката е линейна, без дозовозависима промяна във времената на полуживота на елиминация, с пропорционално на дозата повишение на плазмените концентрации.



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

Почти не съществува екскреция на зотепин 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 зотепин в сравнение със здрави, млади доброволци, приемащи същата дозировка. При сравняване на половете, данните от проведените няколко клинични проучвания показват тенденция към по-високи плазмени нива при здрави жени след еднократен прием, но отсъствие на разлики при достигане на „стеди-стейт“ отношение на препарата.

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 „стеди-стейт“, C_{max} е малко по-малко от 2 пъти по-високата C_{min} и фармакокинетиката на зотепин е устойчива с линеарна кинетика. Плазмените концентрации на norzotepine представляват около 30% от концентрациите на зотепин.

При проучване, проведено „ин-витро“ с чернодробни микrozоми е установено, че CYP1A2 и CYP3A4 са основните изоензими на цитохром P450, които играят роля в метаболизма на зотепин. Когато зотепин се прилага заедно с дезипрамин, не се установява фармакокинетично взаимодействие, което потвърждава, че CYP2D6 (дебризоквиноксидаза) не се повлиява от метаболизма на зотепин и не участва в него.

Свързването на зотепин и фармакологично активния му метаболит норзотепин 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

Проведени са клинични изпитвания с прием на еднократни дози зотепин при мишки, плъхове, кучета и зайци и с прием на многократни дози с продължителност до 1 година при кучета и до 2 години при плъхове. Двегодишното проучване при плъхове е било комбинирано изследване за токсичност и канцерогенност. Отделно изпитване за канцерогенност е било проведено при мишки. Освен това „ин-виво“ и „ин-витро“ е бил осъществен пълен набор от изпитвания по отношение на генотоксичност. Проведени са и тестове, изследващи ефекта върху репродуктивната способност при плъхове и мишки. Токсикологичните реакции, предизвикани от зотепин в тази предклинична програма са характерни за действието на групата на антипсихотичните средства, но не са били натрупани доказателства за очна токсичност и за кръвна дискразия. Не са получени данни, доказващи мутагенен, канцерогенен или тератогенен ефект. Стойностите на AUC, получени в предклиничните изпитвания са по-ниски от тези, наблюдавани при пациентите.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества в mg:

	<u>Zoleptil® 25 mg</u>	<u>Zoleptil® 50 mg</u>	<u>Zoleptil® 100 mg</u>
Lactose monohydrate	14.71 mg	29.42 mg	58.85 mg
Maize starch	2.75 mg	5.50 mg	11.00 mg
Hydroxypropylcellulose	1.31 mg	2.63 mg	5.25 mg
Microcrystalline cellulose	11.00 mg	22.00 mg	44.00 mg
Magnesium stearate	0.23 mg	0.45 mg	0.90 mg
Sucrose	28.05 mg	54.11 mg	101.37 mg
Potassium dihydrogen orthophosphate	0.06 mg	0.13 mg	0.24 mg



Polyethylene glycol 20000	2.09 mg	4.67 mg	8.11 mg
Povidone K30	0.24 mg	0.55 mg	0.95 mg
Liquid glucose	1.12 mg	2.53 mg	4.42 mg
Calcium carbonate	7.22 mg	16.14 mg	28.02 mg
Titanium dioxide (E171)	1.20 mg	-	-
Mastercote Yellow SP	-	1.87 mg	-
Mastercote Pink SP	-	-	6.89 mg
Carnauba wax	0.15 mg	0.15 mg	0.30 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости
Няма.

6.3. Срок на годност
3 години и 6 месеца.

6.4. Специални условия за съхранение
Съхранява се на сухо място, при температура до 25°C.

6.5. Данни за опаковката
Комбинирани блистери от PVC/PVDC фолио по 20, 30 и 90 таблетки, поставени в картонена кутия.

6.6. Инструкции при употреба
Няма специални указания.

7. Производител
Laboratoires Knoll France
Z.I.N. 2 – Batterie 1000
59309 Valenciennes Cedex
Франция

8. Притежател на регистрацията
Knoll AG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
Германия

9. Страна и дата на първа регистрация
Япония. 1981 година.

9.1. Други страни, в които е регистриран продуктът:
Германия, Обединено Кралство Великобритания

9.2. Последна редакция на текста
20 февруари 1998 г.

