

12.07.2021

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ЗЕЛДОКС®**

**Регистрационный номер:** П N015391/01

**Торговое наименование:** Зелдокс®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Зипрасидон

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав на 1 капсулу**

**Дозировка 20 мг:**

*Действующее вещество:* зипрасидона гидрохлорида моногидрат 22,65 мг (эквивалентно 20 мг зипрасидона).

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 66,10 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 10,00 мг, магния стеарат 1,25 мг.

*Корпус капсулы:* титана диоксид 3,0000 %, желатин qs 100 %.

*Крышечка капсулы:* титана диоксид 3,2841 %, индигокармин 0,3821 %, желатин qs 100 %.

**Дозировка 40 мг:**

*Действующее вещество:* зипрасидона гидрохлорида моногидрат 45,30 мг (эквивалентно 40 мг зипрасидона).

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 87,83 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 15,00 мг, магния стеарат 1,87 мг.

*Корпус капсулы:* титана диоксид 3,2841 %, индигокармин 0,3821 %, желатин qs 100 %.

*Крышечка капсулы:* титана диоксид 3,2841 %, индигокармин 0,3821 %, желатин qs 100 %.

**Дозировка 60 мг:**

*Действующее вещество:* зипрасидона гидрохлорида моногидрат 67,95 мг (эквивалентно 60 мг зипрасидона).

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 131,74 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 22,50 мг, магния стеарат 2,81 мг.

*Корпус капсулы:* титана диоксид 3,0000 %, желатин qs 100 %.

*Крышечка капсулы:* титана диоксид 3,0000 %, желатин qs 100 %.

**Дозировка 80 мг:**

*Действующее вещество:* зипрасидона гидрохлорида моногидрат 90,60 мг (эквивалентно 80 мг зипрасидона).

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 175,66 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 30,00 мг, магния стеарат 3,74 мг.

*Корпус капсулы:* титана диоксид 3,0000 %, желатин qs 100 %.

*Крышечка капсулы:* титана диоксид 3,2841 %, индигокармин 0,3821 %, желатин qs 100 %.

**Чернила (Tek SW-9008):** шеллак 24-27 %, этанол 23-26 %, изопропанол 1-3 %, бутанол 1-3 %, пропиленгликоль 3-7 %, вода 15-18 %, аммиак водный 1-2 %, калия гидроксид 0,05-0,1 %, краситель железа оксид черный 24-28 %.

**Описание:** твердые желатиновые капсулы с «замком» и надписью «Pfizer» на крышечке капсулы.

Дозировка 20 мг: размер №4, крышечка голубого цвета с надписью Pfizer, корпус белого цвета с надписью «ZDX 20». Обе надписи нанесены черными чернилами.

Дозировка 40 мг: размер №4, крышечка голубого цвета с надписью Pfizer, корпус голубого цвета с надписью «ZDX 40». Обе надписи нанесены черными чернилами.

Дозировка 60 мг: размер №3, крышечка белого цвета с надписью Pfizer, корпус белого цвета с надписью «ZDX 60». Обе надписи нанесены черными чернилами.

Дозировка 80 мг: размер №2, крышечка голубого цвета с надписью Pfizer, корпус белого цвета с надписью «ZDX 80». Обе надписи нанесены черными чернилами.

Содержимое капсул: сыпучий кристаллический порошок от белого до почти белого с розоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антипсихотическое средство (нейролептик)

**Код АТХ N05AE04**

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Зипрасидон обладает высоким сродством к дофаминергическим рецепторам 2 типа ( $D_2$ ) и значительно более выраженным сродством к серотониновым рецепторам  $2_A$  типа ( $5-HT_{2A}$ ). По данным позитронной эмиссионной томографии, степень блокады серотониновых рецепторов  $2_A$  типа через 12 ч после однократного приема препарата внутрь в дозе 40 мг составила более 80 %, а  $D_2$  рецепторов – более 50 %.

Зипрасидон взаимодействует также с серотониновыми 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> и 5-HT<sub>1A</sub> рецепторами; сродство препарата к этим рецепторам сопоставимо со сродством к D<sub>2</sub> рецепторам или превышает его. Зипрасидон обладает умеренным сродством к нейрональным транспортерам серотонина и норадреналина. Отмечено также умеренное сродство к H<sub>1</sub>-гистаминовым и α<sub>1</sub>-адренорецепторам. Зипрасидон практически не взаимодействует с мускариновыми M<sub>1</sub>-рецепторами.

#### Исследования связывания с рецепторами

Зипрасидон является антагонистом как серотониновых рецепторов 2<sub>A</sub> (5-HT<sub>2A</sub>) типа, так и дофаминергических рецепторов 2 типа (D<sub>2</sub>). Терапевтическая активность препарата, по-видимому, частично обусловлена блокадой обоих типов рецепторов.

Зипрасидон является также мощным антагонистом 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> и мощным агонистом 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов и ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина в нейронах.

#### **Фармакокинетика**

*Всасывание:* при применении зипрасидона внутрь во время еды концентрация в сыворотке обычно достигает максимума в течение 6-8 ч. Абсолютная биодоступность дозы 20 мг при приеме после еды составляет 60 %. При приеме натощак биодоступность в два раза ниже. Поэтому рекомендовано принимать зипрасидон вместе с пищей.

*Распределение:* объем распределения приблизительно составляет 1,5 л/кг. Зипрасидон более чем на 99 % связывается с белками плазмы.

*Биотрансформация и элиминация:* средний терминальный период полувыведения зипрасидона после приема внутрь составляет 6,6 ч. Равновесное состояние достигается в течение 1-3 дней. Средний клиренс зипрасидона при внутривенном введении составлял 7,5 мл/мин/кг. Примерно 20 % дозы выводится почками и примерно 66 % – кишечником. Фармакокинетика зипрасидона линейная при приеме совместно с пищей доз от 40 до 80 мг 2 раза в сутки.

Зипрасидон после приема внутрь подвергается экстенсивному метаболизму; в неизменном виде почками и кишечником выводится очень небольшая часть препарата (< 1 % и < 4 %, соответственно). Выведение зипрасидона происходит с участием 3 путей биотрансформации, благодаря которым образуются 4 основных метаболита – бензизотиазолпиперазина (БИТП) сульфоксид, БИТП сульфон, зипрасидона сульфоксид и S-метилдигидрозипрасидон. Доля неизменного зипрасидона в сыворотке от общего содержания препарата и его метаболитов составляет около 44 %.

Две трети метаболизма зипрасидона осуществляется по пути формирования S-метилдигидрозипрасидона, а оставшаяся треть от общего числа биотрансформаций –

путем окислительного метаболизма. Исследования *in vitro* с использованием субклеточных фракций печени человека показали, что S-метилдигидрозипрасидон образуется в два шага. В этих исследованиях было показано, что первый шаг осуществляется посредством как химической реакции восстановления при участии глутатиона, так и восстановления под действием фермента альдегидоксидазы. Вторым шагом – это метилирование под действием фермента тиометилтрансферазы. Исследования *in vivo* показывают, что изофермент CYP3A4 является основным изоферментом системы цитохрома P450, катализирующим окислительный метаболизм зипрасидона с возможным менее значимым участием CYP1A2.

Зипрасидон, S-метилдигидрозипрасидон и зипрасидона сульфоксид по данным *in vitro* исследований обладают сходными свойствами, которые могут обусловить удлинение интервала QTc. S-метилдигидрозипрасидон выводится, главным образом, через кишечник, предположительно путем экскреции с желчью при незначительном участии метаболизма, катализируемого изоферментом CYP3A4. Элиминация зипрасидона сульфоксида осуществляется благодаря почечной экскреции и вторичному метаболизму под действием изофермента CYP3A4.

#### *Особые категории пациентов*

Клинически значимой зависимости фармакокинетики зипрасидона от возраста или пола, курения при приеме внутрь не отмечено.

Фармакокинетика зипрасидона у детей в возрасте от 10 до 17 лет была аналогичной фармакокинетике у взрослых после корректировки дозы препарата по массе тела.

У пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести не наблюдалось прогрессивного повышения концентрации зипрасидона в системной циркуляции, что согласуется с тем фактом, что почечный клиренс вносит очень небольшой вклад в общий клиренс. Системное воздействие зипрасидона у пациентов с легкой (с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин), умеренной (с клиренсом креатинина от 10 до 29 мл/мин) и тяжелой (требующей проведения диализа) степенью нарушения функции почек при приеме пероральных доз 20 мг два раза в сутки в течение 7 дней составляли 146 %, 87 % и 75 %, соответственно, относительно пациентов с нормальной функцией почек (с клиренсом креатинина > 70 мл/мин). Неизвестно, повышены ли у этих пациентов концентрации метаболитов в сыворотке.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (классы А или В по классификации Чайлд-Пью) на фоне цирроза печени сывороточные концентрации зипрасидона на 30 % выше, чем у здоровых добровольцев, а терминальный период

полувыведения больше примерно на 2 часа. Влияние нарушения функции печени на концентрации метаболитов в сыворотке неизвестно.

У пациентов с легкой или умеренной печёночной недостаточностью целесообразно снизить дозу препарата. У пациентов с тяжелой печёночной недостаточностью опыт применения препарата недостаточно изучен, поэтому в данной группе пациентов зипрасидон должен использоваться с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

### **Показания к применению**

1. Зелдокс® применяется для купирования и поддерживающей терапии шизофрении.
2. Зелдокс® применяется для купирования и поддерживающей терапии маниакальных и смешанных эпизодов при биполярном расстройстве, а также в качестве дополнительного средства в комбинации с солями лития или вальпроевой кислоты при поддерживающей терапии биполярного расстройства.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к зипрасидону или любому неактивному компоненту препарата;
- удлинение интервала QT в анамнезе, включая врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- недавно перенесенный острый инфаркт миокарда;
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- аритмии, требующие приема противоаритмических средств IA и III класса (см. раздел «Особые указания»);
- беременность и период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- совместный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, в частности антиаритмических средств классов IA и III, мышьяковистого ангидрида, галофантрина, левометадила ацетата, мезоридазина, тиоридазина, пимозиды, спарфлоксацина, гатифлоксацина, моксифлоксацина, доласетрона, мефлохина, сертиндола или цизаприда (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- детский возраст до 18 лет.

## **С осторожностью**

Следует соблюдать осторожность при применении зипрасидона у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, судорогами в анамнезе, сахарным диабетом, у пациентов группы риска аспирационной пневмонии, у пациентов с повышенным риском инсульта.

С особой осторожностью следует применять зипрасидон у пациентов, страдающих известной сердечно-сосудистой патологией (с наличием в анамнезе инфаркта миокарда или ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности или нарушений проводимости), цереброваскулярной патологией или другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии (дегидратацией, гиповолемией, а также получающих другие гипотензивные средства).

Зипрасидон следует применять с осторожностью у пациентов с ниже перечисленными факторами риска, которые могут усугубить возможность возникновения пароксизмальной желудочковой аритмии (*torsade de pointes*):

- брадикардия,
- электролитный дисбаланс,
- одновременное применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Применение при беременности*

Исследования у беременных женщин не проводились. В связи с этим женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции.

Учитывая ограниченный опыт применения препарата у беременных женщин, зипрасидон не рекомендуется назначать во время беременности, за исключением ситуаций, когда потенциальная польза от его применения матерью превышает риск для плода. При необходимости отмены препарата в период беременности, не следует делать это одномоментно.

Исследования репродуктивной токсичности на экспериментальных животных показали неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию при применении в дозах, которые были уже токсичны для материнского организма и/или приводили к седативному эффекту. Признаков тератогенного влияния не наблюдалось.

У новорожденных, матери которых получали антипсихотические препараты (включая зипрасидон) в течение третьего триместра беременности, имеется повышенный риск развития экстрапирамидных симптомов и/или симптомов отмены разной степени тяжести и продолжительности в период после рождения. Имеются сообщения о развитии агитации, гипертонуса, гипотонуса, тремора, сонливости, респираторного дистресс-

синдрома и нарушений питания у таких новорожденных. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние новорожденных.

#### *Применение в период грудного вскармливания*

Адекватные и контролируемые исследования у кормящих женщин не проводились. Согласно ограниченным данным зипрасидон проникает в грудное молоко в очень низких концентрациях. При лечении зипрасидоном женщин следует предупредить о необходимости прекратить кормление грудью. Если лечение необходимо продолжить, то грудное вскармливание следует прекратить.

#### *Фертильность*

Адекватные и контролируемые исследования у женщин и мужчин, принимающих зипрасидон, не проводились.

Женщинам репродуктивного возраста, получающим терапию зипрасидоном, следует использовать надежные методы контрацепции.

### **Способ применения и дозы**

Для приема внутрь. Капсулы следует принимать во время еды и глотать целиком, не разжевывая, не измельчая и не открывая заранее.

#### *Взрослые*

При лечении острой шизофрении и биполярного расстройства рекомендуемая стартовая доза составляет 40 мг 2 раза в сутки во время приема пищи. В последующем дозу можно увеличить с учетом клинического состояния, максимально до 80 мг 2 раза в сутки. При необходимости суточная доза может быть повышена до максимальной в течение 3 дней. Недопустимо превышать максимальную дозу, так как переносимость доз более 160 мг в сутки не была продемонстрирована, а применение зипрасидона связано с дозозависимым удлинением интервала QT (см. раздел «Противопоказания» и «Особые указания»).

В качестве поддерживающей терапии шизофрении: следует назначать минимальную эффективную дозу; в большинстве случаев достаточно приема 20 мг препарата 2 раза в сутки.

#### *Применение у детей*

Эффективность и безопасность зипрасидона у пациентов в возрасте до 18 лет не изучалась.

#### *Пожилые пациенты*

Обычно не показано применение более низкой начальной дозы, однако для пациентов в возрасте 65 лет и старше следует рассмотреть возможность ее применения, если это обосновано клиническими факторами.

#### *Применение при нарушении функции почек*

Коррекция дозы препарата не требуется у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### *Применение при нарушении функции печени*

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (классы А или В по классификации Чайлд-Пью) на фоне цирроза печени сывороточные концентрации зипрасидона на 30 % выше, чем у здоровых добровольцев, а терминальный период полувыведения больше примерно на 2 часа. Влияние нарушения функции печени на концентрации метаболитов в сыворотке неизвестно.

У пациентов с легкой или умеренной печёночной недостаточностью целесообразно снизить дозу препарата. У пациентов с тяжелой печёночной недостаточностью опыт применения препарата недостаточно изучен, поэтому в данной группе пациентов зипрасидон должен использоваться с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

#### **Побочное действие**

Наиболее частыми нежелательными эффектами в клинических испытаниях с участием пациентов с шизофренией были бессонница, сонливость, головная боль и тревожное возбуждение. У пациентов с биполярной манией наиболее частыми нежелательными эффектами в ходе клинических испытаний были седативный эффект, головная боль и сонливость.

В приведенной далее таблице указаны нежелательные эффекты, выявленные в ходе контролируемых исследований шизофрении и биполярной мании.

Все нежелательные эффекты перечислены в соответствии с системой органов и частотой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Перечисленные ниже нежелательные эффекты также могут быть связаны с основным заболеванием и/или сопутствующим лечением с применением других лекарственных препаратов.

<b>Система органов</b>	<b>Нежелательные эффекты</b>
<b>Частота</b>	
<b><i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i></b>	
Часто	Ринит
<b><i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i></b>	
Нечасто	Повышенный аппетит
Редко	Гипокальциемия
<b><i>Нарушения психики</i></b>	
Очень часто	Бессонница
Часто	Мания, агитация, тревога, неусидчивость
Нечасто	Приступ паники, кошмарные сновидения, нервозность, депрессивное настроение, снижение либидо
Редко	Гипомания, брадифрения, аноргазмия, уплощенный аффект
<b><i>Нарушения со стороны нервной системы</i></b>	
Очень часто	Сонливость, головная боль
Часто	Дистония, экстрапирамидные расстройства, паркинсонизм, поздняя дискинезия, дискинезия, повышенный мышечный тонус, акатизия, тремор, головокружение, седативный эффект
Нечасто	Обморок, большой судорожный припадок, атаксия, акинезия, синдром беспокойных ног, нарушение походки, слюнотечение, парестезия, гипестезия, дизартрия, расстройства внимания, гиперсомния, летаргия
Редко	Злокачественный нейролептический синдром (см. раздел «Особые указания»), серотониновый синдром, лицевая асимметрия (парез лицевого нерва), парез
<b><i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i></b>	
Редко	Лимфопения, эозинофилия
<b><i>Нарушения со стороны сердца</i></b>	
Часто	Тахикардия
Нечасто	Усиленное сердцебиение
Редко	Пароксизмальная желудочковая аритмия (torsade de pointes) (см. раздел «Особые указания»)

<b><i>Нарушения со стороны органа зрения</i></b>	
Часто	Нарушения зрения, нечеткость зрения
Нечасто	Окулогирный криз, фотофобия, сухость глаз
Редко	Амблиопия, зуд в глазах
<b><i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i></b>	
Нечасто	Вертиго, шум в ушах, боль в ушах
<b><i>Нарушения со стороны сосудов</i></b>	
Часто	Повышение артериального давления
Нечасто	Гипертонический криз, ортостатическая гипотензия, снижение артериального давления
Редко	Систолическая гипертония, диастолическая гипертония, колебания артериального давления
Неизвестно	Случаи венозной тромбоэмболии
<b><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></b>	
Нечасто	Чувство стеснения в горле, диспноэ, боль в горле
Редко	Ларингоспазм, икота
<b><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i></b>	
Часто	Рвота, диарея, тошнота, запор, усиление саливации, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия
Нечасто	Дисфагия, гастрит, желудочно-пищеводный рефлюкс, дискомфорт в области живота, заболевание языка, метеоризм
Редко	Жидкий стул
<b><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></b>	
Часто	Сыпь
Нечасто	Крапивница, макулопапулезная сыпь, акне, алопеция
Редко	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), псориаз, ангионевротический отек, аллергический дерматит, припухлость лица, эритема, папулезная сыпь, раздражение кожи
<b><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i></b>	
Часто	Мышечная ригидность
Нечасто	Кривошея, мышечный спазм, боль в конечностях, дискомфорт в мышцах, скованность в суставах

Редко	Тризм
<b><i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i></b>	
Нечасто	Гиперпролактинемия
<b><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></b>	
Нечасто	Недержание мочи, дизурия
Редко	Задержка мочи, энурез
<b><i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i></b>	
Часто	Сексуальная дисфункция у мужчин
Нечасто	Галакторея, гинекомастия, аменорея
Редко	Приапизм, частые эрекции, эректильная дисфункция
<b><i>Нарушения со стороны иммунной системы</i></b>	
Нечасто	Гиперчувствительность
Редко	Анафилактические реакции
<b><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></b>	
Часто	Лихорадка, боль, астения, утомляемость
Нечасто	Дискомфорт в грудной клетке, жажда
Редко	Чувство жара
<b><i>Лабораторные и инструментальные данные</i></b>	
Часто	Увеличение или уменьшение массы тела
Нечасто	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, отклонения в показателях функциональных проб печени
Редко	Повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
<b><i>Беременность, постнатальные и перинатальные заболевания</i></b>	
Редко	Синдром отмены у новорожденных

Тонико-клонические припадки и гипотония отмечены (нечасто) в кратковременных и долговременных исследованиях применения zipрасидона для лечения пациентов с шизофренией и пациентов с биполярной манией (менее чем у 1 % пациентов, получавших zipрасидон).

Zipрасидон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT (см. раздел «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») легкой или умеренной степени. В клинических исследованиях с участием пациентов с шизофренией у 12,3 % пациентов (976 из 7941) отмечалось удлинение интервала QT на 30-60 мсек, получавших zipрасидон, и у 7,5 % пациентов (73 из 975) получавших плацебо. Удлинение

интервала QT более чем на 60 мсек отмечалось у 1,6 % (128 из 7941) пациентов, получавших zipрасидон, и у 1,2 % (12 из 975) пациентов, получавших плацебо. Удлинение интервала QTc свыше 500 мсек наблюдалось у 3 из 3266 пациентов, получавших zipрасидон (0,1 %), и у 1 из 538 пациентов, получавших плацебо (0,2 %). Схожие результаты были получены в клинических исследованиях с участием пациентов с биполярной манией.

В ходе длительных исследований поддерживающей терапии с участием пациентов с шизофренией иногда наблюдали повышение концентрации пролактина у пациентов, получавших zipрасидон; в большинстве случаев нормализации удавалось достичь без прерывания терапии. Кроме того, возможные клинические эффекты (например, гинекомастия или увеличение молочных желез) были редкими.

#### *Падения*

Антипсихотические средства, включающие zipрасидон, могут вызывать сонливость, ортостатическую артериальную гипотензию и двигательную и сенсорную нестабильность, которые могут привести к падениям и, соответственно, к переломам и другим травмам. Для пациентов с заболеваниями, состояниями или находящимися на медикаментозном лечении, которые могут усугубить данные реакции, необходимо проводить оценку риска падений перед назначением терапии антипсихотиками и периодически для пациентов, находящихся на долгосрочной терапии.

#### *Дети и подростки с биполярным расстройством и подростки с шизофренией*

Наиболее частыми (> 10 %) побочными реакциями, наблюдавшимися в плацебо-контролируемом исследовании у детей с биполярным расстройством в возрасте 10 – 17 лет были седация, сонливость, головная боль, повышенная утомляемость, тошнота и головокружение.

Наиболее частыми (> 10 %) побочными реакциями, наблюдавшимися в плацебо-контролируемом исследовании у детей с шизофренией в возрасте 13 – 17 лет были сонливость и экстрапирамидные расстройства.

Частота, тип и тяжесть побочных реакций в этих группах пациентов были в целом похожи на те, что наблюдались у взрослых пациентов с биполярным расстройством или шизофренией, находящихся на терапии zipрасидоном.

В исследованиях с участием пациентов детского возраста с биполярными расстройствами и шизофренией наблюдали дозозависимое удлинение интервала QT со степенью выраженности от легкой до умеренной, схожее с отмеченным у взрослой популяции. Сообщения о тонико-клонических припадках и гипотонии в ходе исследований с участием пациентов детского возраста с биполярными расстройствами отсутствовали.

## **Передозировка**

Сведения о передозировке зипрасидона ограничены. В предрегистрационных клинических испытаниях при пероральном приеме препарата в максимально подтвержденной дозе (12800 мг) у больного проявились экстрапирамидные проявления, удлинение интервала QT до 446 мсек (без нарушения функции сердца). Наиболее частыми проявлениями передозировки являются: экстрапирамидные нарушения, сонливость, тремор, тревога.

Специфического антидота зипрасидона нет.

Возможные судороги, снижение чувствительности или дистоническая реакция мышц головы и шеи после передозировки могут создать угрозу аспирации при индуцированной рвоте. Необходимо немедленно начать мониторинг функции сердечно-сосудистой системы, включая непрерывную регистрацию ЭКГ с целью выявления возможных аритмий.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования зипрасидона при одновременном приеме с другими лекарственными препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT, не проводились. Однако, так как нельзя, тем не менее, исключить наличие аддитивного эффекта зипрасидона и этих лекарственных препаратов, зипрасидон не следует принимать с другими препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT, такими как антиаритмические препараты класса IA и III, мышьяковистый ангидрид, галофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрона мезилат, мефлохин, сертиндол или цизаприд (см. разделы «Особые указания» и «Противопоказания»).

Исследования взаимодействия зипрасидона с другими лекарственными препаратами у детей не проводились.

### *Препараты, действующие на ЦНС / алкоголь*

Зипрасидон оказывает первичное действие на ЦНС, поэтому необходимо соблюдать осторожность при его применении в сочетании с другими препаратами центрального действия, включая алкоголь.

### *Влияние зипрасидона на другие лекарственные средства*

В исследованиях одновременного применения декстрометорфана и зипрасидона *in vivo* не было отмечено значительного угнетения изофермента CYP2D6 при концентрации зипрасидона в плазме крови на 50 % ниже, чем при приеме 40 мг зипрасидона два раза в сутки. Данные *in vitro* показали, что зипрасидон может умеренно ингибировать

изоферменты CYP2D6 и CYP3A4. Тем не менее, маловероятно, что зипрасидон будет влиять на фармакокинетику медицинских препаратов, метаболизирующихся посредством изоферментов цитохрома P450, в клинически значимой степени.

#### *Пероральные контрацептивы*

Применение зипрасидона не вызывало значимых изменений фармакокинетики эстрогена (этинилэстрадиола, являющегося субстратом изофермента CYP3A4) или компонентов, содержащих прогестерон.

#### *Литий*

Зипрасидон не влияет на фармакокинетику лития при совместном применении.

Так как действие зипрасидона и лития связано с изменениями проведения импульсов в сердечной мышце, одновременный прием может быть связан с риском фармакодинамических взаимодействий, в том числе с нарушениями сердечного ритма. В контролируемых клинических исследованиях одновременный прием зипрасидона и лития не продемонстрировал какого-либо повышения клинического риска при сравнении с приемом только лития.

Имеются ограниченные данные об одновременном применении с карбамазепином (стабилизатором настроения).

#### *Вальпроевая кислота*

Фармакокинетическое взаимодействие между зипрасидоном и вальпроевой кислотой маловероятно благодаря отсутствию у этих двух лекарственных препаратов общих путей метаболизма. В исследовании с участием пациентов, получавших зипрасидон и вальпроевую кислоту одновременно, было показано, что средняя концентрация вальпроевой кислоты находилась в пределах того же терапевтического диапазона, что и после введения вальпроевой кислоты с плацебо.

#### *Влияние других препаратов на зипрасидон*

Ингибитор изофермента CYP3A4 кетоконазол (в дозе 400 мг/сутки), также ингибирующий гликопротеин *p*, повышал концентрацию зипрасидона в сыворотке крови менее, чем на 40 %. Концентрации S-метилдигидрозипрасидона и зипрасидона сульфоксида в сыворотке крови к моменту ожидаемого  $T_{max}$  зипрасидона были повышены на 55 % и 8 %, соответственно. Дополнительного удлинения интервала QTc не наблюдалось. Маловероятно, что изменения фармакокинетики зипрасидона при совместном назначении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 будут иметь клиническую значимость, поэтому коррекции доз в данном случае не требуется.

В *in vitro* и доклинических исследованиях было показано, что зипрасидон может являться субстратом гликопротеина P (P-gp). Однако значение этого свойства у людей остается

неясным. В связи с тем, что зипрасидон является субстратом изофермента CYP3A4, а индукция изофермента CYP3A4 и P-gp вызывают однонаправленные изменения, одновременное применение с препаратами, являющимися одновременно индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp, такими как, карбамазепин, рифампицин и Зверобой продырявленный, может привести к снижению концентрации зипрасидона в плазме крови.

Применение *карбамазепина* (200 мг два раза в сутки в течение 21 дня), как индуктора изофермента CYP3A4, приводило, в свою очередь, к уменьшению системного воздействия зипрасидона приблизительно на 35 %.

#### *Антациды и циметидин*

Множественное применение циметидина или антацидов, содержащих алюминий или магнезию, после еды не влияло на фармакокинетику зипрасидона.

#### *Серотонинергические лекарственные средства*

В отдельных случаях отмечалось развитие серотонинового синдрома, совпадающее по времени с приемом зипрасидона в комбинации с другими серотонинергическими лекарственными средствами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Признаками серотонинового синдрома могут быть спутанность сознания, агитация, повышение температуры тела, потливость, атаксия, гиперрефлексия, миоклонус и диарея.

#### *Связь с белками*

Зипрасидон в значительной степени связывается с белками плазмы крови. В исследованиях *in vitro* варфарин и пропранолол, два препарата с высокой степенью связывания с белками, не оказывали влияния на связывание зипрасидона с белками плазмы крови, равно как и зипрасидон не влиял на связывание этих препаратов с белками плазмы крови. Таким образом, возможность взаимодействия лекарственных средств с зипрасидоном вследствие вытеснения из связи с белками плазмы крови, представляется маловероятной.

### **Особые указания**

Для выявления пациентов, которым противопоказана терапия зипрасидоном, необходимо изучить анамнез, включая семейный анамнез, и провести физикальное обследование (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Интервал QT*

Зипрасидон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT легкой или умеренной степени тяжести (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакологические свойства»).

Удлинение интервала QTc свыше 500 мс по данным регистрационных клинических исследований возникало у 3 из 3266 (0,1%) пациентов, принимавших zipрасидон, и у 1 из 538 (0,2%) пациентов, принимавших плацебо. Фармакокинетические и фармакодинамические исследования zipрасидона при одновременном приеме с другими лекарственными препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT, не проводились. Однако, так как нельзя, тем не менее, исключить наличие аддитивного эффекта zipрасидона и этих лекарственных препаратов, zipрасидон не следует принимать с другими препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT, такими как антиаритмические средства классов IA и III, мышьяковистый ангидрид, галофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрон, мефлохин, сертиндол или цизаприд (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Противопоказания»).

Zipрасидон нельзя принимать при сопутствующей терапии с препаратами, о которых известно, что они вызывают удлинение интервала QT. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с выраженной брадикардией. Электролитные нарушения, такие как гипокалиемия и гипوماгнемия, повышают риск злокачественной аритмии и должны быть устранены до начала терапии zipрасидоном. При лечении пациентов со стабильным заболеванием сердца рекомендуется провести анализ ЭКГ до начала терапии.

При наличии таких симптомов со стороны сердца, как сердцебиение, головокружение, обморок или судорожные приступы, необходимо учитывать возможность злокачественной аритмии сердца и провести исследование сердца, в том числе ЭКГ. Прекращение лечения рекомендовано в случае, если длина интервала QTc составляет более 500 миллисекунд (см. раздел «Противопоказания»).

В пострегистрационном периоде были получены редкие сообщения о пароксизмальной желудочковой аритмии (torsade de pointes) у пациентов, принимавших zipрасидон и имевших множественные факторы риска.

#### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность zipрасидона при лечении шизофрении у детей и подростков не исследовалась.

#### *Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)*

При применении антипсихотических средств, включая zipрасидон, наблюдали случаи ЗНС, который является редким, но потенциально смертельным осложнением. Лечение ЗНС предусматривает немедленное прекращение терапии любыми антипсихотическими лекарственными препаратами.

### *Поздняя дискинезия*

При длительном применении зипрасидона, как и других антипсихотических средств, существует риск развития поздней дискинезии и других отдаленных экстрапирамидных синдромов. Как показал опыт, пациенты с биполярными расстройствами особенно склонны к нежелательным явлениям этого типа. Частота их возникновения повышается при длительном лечении и с возрастом. При появлении признаков дискинезии целесообразно снизить дозу зипрасидона или отменить его.

### *Судороги*

При лечении пациентов с судорогами в анамнезе следует соблюдать осторожность.

### *Применение при нарушении функции печени*

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (классы А или В по классификации Чайлд-Пью) на фоне цирроза печени сывороточные концентрации зипрасидона на 30 % выше, чем у здоровых добровольцев, а терминальный период полувыведения больше примерно на 2 часа. Влияние нарушения функции печени на концентрации метаболитов в сыворотке неизвестно.

У пациентов с легкой или умеренной печёночной недостаточностью целесообразно снизить дозу препарата. У пациентов с тяжелой печёночной недостаточностью опыт применения препарата недостаточно изучен, поэтому в данной группе пациентов зипрасидон должен использоваться с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

### *Лактоза*

Поскольку капсулы препарата Зелдокс® содержат лактозу (см. раздел «Состав»), пациентам с непереносимостью лактозы, недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать капсулы Зелдокс®.

### *Повышенный риск острых нарушений мозгового кровообращения в популяции пациентов с деменцией*

В рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с деменцией, получавших лечение атипичными антипсихотическими средствами, сообщалось о повышении риска нежелательных цереброваскулярных явлений примерно в три раза. Механизм, вызывающий такое повышение риска, неизвестен. Нельзя исключить возможность того, что этот эффект также будет возникать при применении других антипсихотических средств или в других группах пациентов. По этой причине пациентам с повышенным риском инсульта следует принимать зипрасидон с осторожностью.

### *Увеличение частоты смертности на фоне приема нейролептиков у пожилых пациентов, страдающих деменцией, сочетающейся с психозом*

В исследованиях ряда нейролептиков было выявлено увеличение, по сравнению с плацебо, риска наступления смерти и/или потенциального риска развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов, страдающих психозом, вызванным деменцией. Результаты, полученные в ходе исследований зипрасидона, не позволяют сделать вывод об увеличении риска наступления смерти у пожилых пациентов с психозом, вызванным деменцией на фоне приема препарата. Зипрасидон не рекомендован для лечения расстройств поведения, ассоциированных с деменцией.

### *Венозная тромбоэмболия*

Сообщалось о случаях венозной тромбоэмболии у пациентов, получающих терапию антипсихотическими средствами. Так как у пациентов, получающих такую терапию, часто присутствуют приобретенные факторы риска развития венозной тромбоэмболии, перед началом и во время терапии зипрасидоном следует оценить все имеющиеся факторы риска и принять предупреждающие меры.

### *Приапизм*

На фоне применения антипсихотиков, включая зипрасидон, отмечали случаи приапизма. Выраженность данной побочной реакции не зависит от дозы препарата и длительности терапии.

### *Гиперпролактинемия*

Как и другие антагонисты допаминовых D2 рецепторов, зипрасидон может повышать концентрацию пролактина в плазме крови. Отмечались такие нарушения, как галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция в сочетании с повышением концентрации пролактина в плазме крови. Длительно сохраняющаяся гиперпролактинемия в сочетании с гипогонадизмом, может приводить к снижению плотности костной ткани.

### *Тяжелые кожные реакции*

При применении зипрасидона отмечали развитие лекарственных реакций, сочетающихся с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром). Этот синдром включает три или более следующих компонентов: кожные реакции (такие как сыпь или эксфолиативный дерматит), эозинофилия, лихорадка, лимфаденопатия и одно или более системных осложнений, таких как гепатит, нефрит, пневмонит, миокардит и перикардит. Также сообщалось о других тяжелых кожных реакциях при применении зипрасидона, таких как синдром Стивенса-Джонсона.

В некоторых случаях такие реакции могут приводить к летальному исходу. При развитии тяжелой кожной реакции следует прекратить применение зипрасидона.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Как и другие нейролептики, зипрасидон вызывает сонливость. Об этом следует предупредить пациентов, которые могут управлять транспортными средствами или опасными механизмами. Необходимо соблюдать осторожность до тех пор, пока не будет уверенности, что препарат не влияет отрицательно на способность водить автомобиль и управлять сложными механизмами.

### **Форма выпуска:**

Капсулы 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг.

10 капсул в блистер из ПВХ/ПА/алюминиевой фольги.

2, 3, 5, 6 или 10 блистеров, вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

### **Срок годности**

4 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения:**

Апджон ЮЭс 1 ЭлЭлСи, США

235 Ист 42 Стрит, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Upjohn US 1 LLC, USA

235 East 42nd Street, New York, New York, 10017, USA

**Производитель**

Пфайзер Айрлэнд Фармасьютикалз, Ирландия

Литл Коннел, Ньюбридж, Графство Килдэр, Ирландия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ireland

Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Ireland

**Выпускающий контроль качества/Фасовщик/Упаковщик**

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия

Pfizer Manufacturing Deutchland GmbH, Germany

Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

ООО «Пфайзер»

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10,

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00