ЛП-№(009070)-(РГ-RU) от 27.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зелдокс, 30 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество*:* зипрасидон.

Зелдокс, 30 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

Каждый флакон лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения содержит 40,93 мг зипрасидона мезилата тригидрата, эквивалентного 30 мг зипрасидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Зелдокс, 30 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

Лиофилизат: лиофилизат от белого до почти белого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Купирование психомоторного возбуждения у пациентов с психозом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемые дозы составляют от 10 мг при введении по мере необходимости до достижения максимальной дозы 40 мг в сутки. Дозы по 10 мг можно вводить каждые 2 ч. Дозы по 20 мг можно вводить через каждые 4 часа до достижения максимальной суточной дозы 40 мг. Применение зипрасидона в лекарственной форме для внутримышечного введения на протяжении более 3 дней не изучалось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Если необходима длительная терапия, то пациента следует как можно быстрее перевести с внутримышечного введения на прием капсул зипрасидона внутрь в дозе до 80 мг два раза в сутки до максимальной суточной дозы 160 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клинический опыт применения внутримышечных инъекций у пожилых пациентов (> 65 лет) ограничен. Применение зипрасидона в лекарственной форме для внутримышечных инъекций у этих пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушенной функцией почек зипрасидон в лекарственной форме для внутримышечных инъекций следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью может потребоваться применение препарата в более низких дозах (см. разделы 4.4, 5.2).

Дети

Зипрасидон не показан для лечения детей и подростков младше 18 лет.

Способ применения

Только для внутримышечных инъекций. **Не вводить внутривенно!**

Терапию лекарственной формой для внутримышечного введения следует применять только у пациентов, у которых применение препарата в пероральной лекарственной форме нецелесообразно.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к зипрасидону или к любому из вспомогательных компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- удлинение интервала QT в анамнезе, включая врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- недавно перенесенный острый инфаркт миокарда;
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- аритмии, требующие приема антиаритмических средств классов IA и III (см. раздел 4.4);
- совместный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, в частности антиаритмических средств классов IA и III, мышьяковистого ангидрида,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

галофантрина, левометадила ацетата, мезоридазина, тиоридазина, пимозида, спарфлоксацина, гатифлоксацина, моксифлоксацина, доласетрона, мефлохина, сертиндола или цизаприда (см. раздел 4.4);

- пациенты с психозом, обусловленным деменцией;
- детский возраст до 18 лет и возраст старше 65 лет (эффективность и безопасность применения зипрасидона у пациентов данных возрастных групп не установлены);
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 нижеперечисленными факторами риска, которые могут усугубить возможность возникновения пароксизмальной желудочковой аритмии (torsade de pointes):

- брадикардия,
- электролитный дисбаланс.

При внутримышечном введении зипрасидона может наблюдаться головокружение, тахикардия, повышение артериального давления и постуральная гипотензия. В связи с этим следует соблюдать особую осторожность при применении зипрасидона особенно у амбулаторных пациентов.

Необходимо соблюдать осторожность при применении зипрасидона в комбинации с алкоголем и другими препаратами, влияющими на центральную нервную систему (ЦНС), включая средства, действующие на дофаминергические и серотонинергические системы.

Удлинение интервала QT

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Зипрасидон вызывает дозозависимое небольшое или умеренное удлинение интервала QT (см. разделы 4.8 и 5).

Зипрасидон нельзя применять совместно с препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT (см. разделы 4.3 и 4.5). Следует соблюдать осторожность у пациентов с выраженной брадикардией. Электролитные нарушения, такие как гипокалиемия и гипомагниемия, повышают риск злокачественной аритмии, и они должны быть скорректированы до начала терапии зипрасидоном. Если зипрасидон назначается пациентам, имеющим стабильное заболевание сердца, то до начала лечения следует оценить электрокардиограмму (ЭКГ).

При наличии таких симптомов со стороны сердца, как ощущение усиленных сердцебиений, головокружение, потеря сознания или судороги, необходимо учитывать возможность возникновения злокачественной аритмии сердца и провести обследование сердечной деятельности, включая ЭКГ. Если интервал QTc составляет > 500 мс, то рекомендуется прекратить лечение (см. раздел 4.3).

В пострегистрационном периоде были получены редкие сообщения о возникновении у пациентов с наличием множества сопутствующих факторов риска, принимавших зипрасидон, пароксизмальной мерцательной желудочковой аритмии.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность внутримышечных инъекций зипрасидона у детей и подростков не исследовалась.

Пожилые пациенты (> 65 лет)

В клинические исследования не было включено достаточное количество пожилых пациентов. Следовательно, невозможно дать какие-либо рекомендации относительно дозирования, и лечение внутримышечными инъекциями у этих пациентов не рекомендуется.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Наблюдающееся при применении антипсихотических средств, включая зипрасидон, редкое, но потенциально фатальное осложнение. Лечение ЗНС предусматривает немедленную отмену любых антипсихотических лекарственных препаратов.

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 проявлений: кожные реакции (такие как сыпь или эксфолиативный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дерматит), эозинофилия, повышение температуры, лимфаденопатия и одно или более системных осложнений, таких как гепатит, нефрит, пневмония, 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.

Сердечно-сосудистые заболевания

В клинические исследования не было включено достаточное количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следовательно, безопасность применения препарата для внутримышечного введения не была установлена (см. раздел 4.3).

Артериальное давление

Зипрасидон может провоцировать артериальную гипотензию, сопровождающуюся головокружением, тахикардией и ортостатической гипотензией. Также сообщалось о единичных случаях артериальной гипертензии. Следует соблюдать осторожность, в частности, у амбулаторных пациентов.

Поздняя дискинезия

При длительном применении зипрасидона и других антипсихотических средств существует риск развития поздней дискинезии и прочих отдаленных экстрапирамидных синдромов. При появлении признаков поздней дискинезии целесообразно снизить дозу зипрасидона или отменить его.

Падения

Антипсихотические средства, включающие зипрасидон, 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 находящихся 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.

Судороги

Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с судорожными приступами в анамнезе.

Применение при нарушении функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Опыт применения зипрасидона у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует, поэтому у пациентов в этой группе препарат следует использовать осторожно (см. разделы 5.2 и 4.2).

Повышенный риск острого нарушения мозгового кровообращения в популяции пациентов с деменцией

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях в популяции пациентов с деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотиков отмечалось увеличение риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений приблизительно в 3 раза. Механизмы увеличения данного риска неизвестны. Нельзя исключить повышенный риск при применении других антипсихотиков или у других групп пациентов. Зипрасидон следует с осторожностью применять у пациентов с факторами риска развития инсульта.

Увеличение частоты случаев смерти на фоне приема антипсихотиков у пожилых пациентов с деменцией

По результатам двух крупных обсервационных исследований было показано, что у пожилых пациентов с деменцией, получающих терапию антипсихотиками, несколько повышен риск летального исхода и/или потенциальный риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с теми, кто не получает терапию антипсихотиками. Имеющихся данных недостаточно, чтобы сделать точные расчеты степени увеличения риска. Причины повышения риска наступления летального исхода у пожилых пациентов с психозом, вызванным деменцией, неизвестны.

Зелдокс не одобрен для лечения расстройств поведения, ассоциированных с деменцией.

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотиков сообщалось о случаях возникновения у пациентов венозной тромбоэмболии. Так как у пациентов, получающих терапию антипсихотиками, часто имеются приобретенные факторы риска развития венозной тромбоэмболии, перед началом и во время терапии зипрасидоном следует оценить любые факторы риска тромбоэмболии вен и предпринять профилактические меры.

Приапизм

При применении антипсихотиков, в том числе зипрасидона, сообщалось о случаях приапизма. Данная реакция, как и при применении других антипсихотиков, не имеет связи с дозой препарата и длительностью терапии.

Пострегистрационные сообщения о летальных исходах

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Как и при внутримышечном введении других антипсихотиков, при применении зипрасидона в лекарственной форме для внутримышечных инъекций сообщалось о случаях летальных исходов, возникших, в основном, у пациентов со множественными сопутствующими факторами риска. Хотя связь между приемом зипрасидона и этими случаями не установлена, следует соблюдать осторожность при внутримышечном введении препарата.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Зелдокс содержит натрий. Данный лекарственный препарат содержит 441,49 мг натрия на 30 мг зипрасидона. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антиаритмические средства классов IA и III и другие препараты, удлиняющие интервал QT

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования зипрасидона при одновременном приеме с другими лекарственными препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT, не проводились. Однако, так как нельзя исключить возможности суммации 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, левометадила ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрона мезилат, мефлохин, сертиндол или цизаприд (см. раздел 4.3).

Препараты, действующие на ЦНС/алкоголь

Учитывая основные эффекты зипрасидона, следует проявлять осторожность при его применении в комбинации с другими препаратами, действующими на ЦНС, и алкоголем.

Влияние зипрасидона на другие лекарственные средства

Все исследования по лекарственным взаимодействиям проводились с использованием зипрасидона в лекарственной форме для приема внутрь.

В исследовании *in vivo* с применением декстрометорфана не было продемонстрировано значимой способности ингибировать изофермент CYP2D6 при концентрациях в плазме на 50 % ниже, чем достигаемые после применения зипрасидона в дозе 40 мг два раза в сутки. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что зипрасидон может являться умеренным ингибитором изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. Однако маловероятно, что

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

зипрасидон будет оказывать клинически значимое влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые метаболизируются этими изоферментами цитохрома P450.

Пероральные контрацептивы

Прием зипрасидона не оказывал значимого влияния на фармакокинетику эстрогеновых (этинилэстрадиол, является субстратом изофермента CYP3A4) или прогестероновых компонентов препаратов.

Литий

Зипрасидон не влияет на фармакокинетику препаратов лития при совместном применении.

Влияние других препаратов на зипрасидон

Ингибитор изофермента CYP3A4 кетоконазол (в дозе 400 мг/сутки) повышал концентрацию зипрасидона в сыворотке крови менее, чем на 40%. Концентрации S-метилдигидрозипрасидона и зипрасидона сульфоксида в сыворотке крови к моменту ожидаемого времени достижения максимальной концентрации (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.

Примененение карбамазепина (200 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня) приводит, в свою очередь, к снижению содержания зипрасидона в системной циркуляции на 36%.

Антациды

Многократный прием антацидов, содержащих алюминий и магний, или циметедина не приводил к значительному влиянию на фармакокинетику зипрасидона у пациентов после приема пищи.

Серотонинергические лекарственные препараты

В отдельных случаях сообщалось о серотониновом синдроме, связанном во времени с терапевтическим применением зипрасидона в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (см. раздел 4.3). Признаки серотонинового синдрома могут включать спутанность сознания, тревожное возбуждение, повышение температуры, потливость, атаксию, гиперрефлексию, миоклонус и диарею.

Связывание с белками плазмы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Зипрасидон в значительной степени связывается с белками плазмы крови. Связывание зипрасидона с белками плазмы крови *in vitro* не изменялось в присутствии варфарина или пропранолола – двух препаратов, в высокой степени связывающихся с белками плазмы крови; зипрасидон также не изменял связывание этих препаратов с белками плазмы крови человека. Таким образом, лекарственные взаимодействия с участием зипрасидона, связанные с вытеснением лекарственного вещества из связей с белками, маловероятны.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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, в период после рождения имеется повышенный риск развития экстрапирамидных симптомов и/или симптомов отмены разной степени тяжести и продолжительности. Имеются сообщения о развитии ажитации, гипертонуса, гипотонуса, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома и нарушений питания у таких новорожденных. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние новорожденных.

Лактация

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фертильность

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

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Зипрасидон для внутримышечного введения

В таблице ниже приведены нежелательные явления с возможной, вероятной или неизвестной связью с применением зипрасидона в исследованиях II и III фазы. Наиболее частыми реакциями были тошнота, седация, головокружение, боль в месте инъекции, головная боль и сонливость. Дополнительные реакции, наблюдавшиеся в ходе пострегистрационного применения, включены в приведенный ниже список с частотой «неизвестно» и выделены курсивом.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1 000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	**Очень часто (≥ 1/10)**	**Часто (от ≥ 1/100 до <1/10)**	**Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100)**	**Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000)**	**Очень редко (<1/10 000)**	**Частота неизвестна (невозможно установить на основании имеющихся данных)**
Нарушения метаболизма и питания			Анорексия			
Психические нарушения			Ажитация, антисоциальное поведение, психотическое расстройство, бессонница, тики			Мания/гипомания
Нарушения со стороны нервной системы		Акатизия, ощущение неустойчивости, дистония, головная боль, седация, сонливость, экстрапирамидные	Мышечная ригидность по типу «зубчатого колеса», постуральное головокружение, дизартрия, дискинезия, диспракси			Злокачественный нейролептический синдром, серотониновый синдром (см. раздел 4.5), паралич лицевого нерва

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		нарушения*	я, паркинсонизм, тремор			
Нарушения со стороны сердца			Брадикардия, тахикардия			Пароксизмальная мерцательная желудочковая аритмия (torsade de pointes)* (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Головокружение			
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия	Гиперемия, ортостатическая гипотензия			Обморок, венозная тромбоэмболия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Ларингоспазм			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота, рвота	Запор, диарея, жидкий стул, сухость во рту			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Гипергидроз			Гиперчувствительность, ангионевротический отек, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны иммунной системы						*Анафилактическая реакция*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Ригидность мышц				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Недержание мочи, дизурия		Энурез
Нарушения со стороны печени			Повышение			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

и желчевыводящих путей			активности печеночных ферментов			
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения, повышенная утомляемость, жжение в месте инъекции, боль в месте инъекции	Синдром «отмены» препарата, гриппоподобный синдром, дискомфорт в месте инъекции, раздражение в месте инъекции			
Лабораторные и инструментальные данные			Пониженное артериальное давление			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез						Синдром отмены препарата в неонатальном периоде (см. раздел 4.6)

* Частота рассчитана по данным трех пострегистрационных открытых контролируемых клинических исследований.

Наиболее частыми нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, зарегистрированными в клинических исследованиях внутримышечного введения фиксированных доз зипрасидона, являлись ощущение неустойчивости (10 мг - 11 %, 20 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- 12 %), тахикардия (10 мг - 4 %, 20 мг - 4 %), постуральное головокружение (10 мг - 2 %, 20 мг - 2 %), ортостатическая гипотензия (20 мг - 5 %) и гипотония (10 мг - 2 %).

В предрегистрационных клинических исследованиях внутримышечного введения фиксированных доз зипрасидона повышение артериального давления отмечалось у 2,2 % пациентов, получавших препарат в дозе 10 мг; кроме того, повышение артериального давления было зарегистрировано у 2,8 % пациентов, получавших зипрасидон в дозе 20 мг.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1

Тел.: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке зипрасидона ограничены. Максимальная подтвержденная однократная доза зипрасидона составила 12800 мг. У пациента 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Потенциально возникающие после передозировки зипрасидона симптомы, такие как судороги, оглушенность или дистонические реакции мышц головы и шеи могут создать угрозу аспирации при промывании желудка.

Лечение

Необходимо немедленно начать мониторирование функции сердечно-сосудистой системы, включая непрерывную регистрацию ЭКГ с целью выявления возможных аритмий.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; производные индола.

Код АТХ: N05AE04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 результатам позитронно-эмиссионной томографии через 12 часов после однократного приема 40 мг препарата блокада серотониновых рецепторов типа 2_A составляла более 80 %, а рецепторов D_2 — более 50 %. Зипрасидон взаимодействует также с серотониновыми 5-HT_{2C}, 5-HT_{1D} и 5-HT_{1A} рецепторами; сродство препарата к этим рецепторам сопоставимо со сродством к D_2 рецепторам или превышает его.

Зипрасидон обладает умеренным сродством к нейрональным транспортерам серотонина и норадреналина. Зипрасидон демонстрирует умеренное сродство к H_1-гистаминовым и α_1-адренорецепторам. Зипрасидон практически не взаимодействует с мускариновыми M_1-рецепторами.

Зипрасидон является антагонистом как серотониновых рецепторов 2_A (5-HT_{2A}) типа, так и дофаминергических рецепторов 2 типа (D_2). Предполагается, что терапевтический эффект препарата частично опосредован этим комбинированным антагонистическим действием. Зипрасидон является также мощным антагонистом 5-HT_{2C}, 5-HT_{1D} и мощным агонистом 5-HT_{1A} рецепторов и ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина в нейронах.

В исследованиях после внутримышечного введения наблюдалось дозозависимое снижение психомоторного возбуждения. После дозы 10 мг терапевтическое действие регистрировалось через 15 минут и сохранялось до завершения наблюдения (в течение 2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

часов), а после введения дозы 20 мг – регистрировалось через 30 минут и сохранялось до завершения наблюдения (в течение 4 часов).

Клиническая эффективность и безопасность

Дополнительная информация о клинических исследованиях

В клинических исследованиях была продемонстрирована безопасность и переносимость внутримышечных инъекций и последующего продолжения пероральной терапии.

Результаты крупного пострегистрационного исследования безопасности

С целью определить, связан ли эффект зипрасидона на интервал QTc с повышенным риском смертности не в результате совершения суицида, было проведено рандомизированное пострегистрационное исследование с участием 18239 пациентов с шизофренией с продолжительностью наблюдения в течение 1 года. Это исследование, которое было проведено в условиях реальной клинической практики, не продемонстрировало никаких различий между терапией зипрасидоном и оланзапином по показателю общей смертности не в результате совершения суицида (основной критерий эффективности). Исследование также не продемонстрировало различий между препаратами по дополнительным критериям эффективности, таким как смертность по любой причине, смертность в результате суицида, смертность в результате наступления внезапной смерти, однако в группе зипрасидона наблюдалась статистически не достоверная численно более высокая частота случаев летального исхода по причине сердечно-сосудистых нарушений. Также в группе зипрасидона наблюдалась статистически значимая более высокая частота госпитализации по любой причине, в основном из-за различий в количестве случаев госпитализации в связи с психиатрическими явлениями.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность зипрасидона при внутримышечном введении составляет 100 %.

После однократного внутримышечного введения сывороточная концентрация достигает максимума примерно через 30–60 мин. Содержание препарата в системном кровотоке увеличивается пропорционально повышению дозы, и после 3-дневного внутримышечного применения эффект кумуляции выражен мало.

Распределение

Объем распределения зипрасидона составляет около 1,5 л/кг. Зипрасидон более чем на 99% связывается с белками плазмы крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Биотрансформация и выведение

Средний терминальный период полувыведения зипрасидона после однократного внутримышечного введения 2–5 часов. Средний клиренс зипрасидона при внутривенном введении составляет 7,5 мл/мин/кг. Примерно 20 % дозы выводится почками и примерно 66 % – кишечником.

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 неизмененного зипрасидона в сыворотке от общего содержания препарата и его метаболитов составляет около 44 %.

На первом этапе зипрасидон метаболизируется преимущественно двумя путями: путем восстановления и метилирования с формированием S-метилдигидрозипрасидона (две трети метаболизма зипрасидона) и путем окислительного метаболизма, на долю которого приходится оставшаяся треть от общего числа биотрансформаций. Исследования *in vitro* с использованием субклеточных фракций печени человека показали, что S-метилдигидрозипрасидон образуется в два этапа. В этих исследованиях было показано, что первый этап осуществляется посредством как химической реакции восстановления при участии глутатиона, так и восстановления под действием фермента альдегидоксидазы. Второй этап – 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 изофермента CYP1A2.

Зипрасидон, S-метилдигидрозипрасидон и зипрасидона сульфоксид по данным *in vitro* исследований обладают сходными свойствами, которые могут обусловить удлинение интервала QT. 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 группы пациентов

Фармакокинетический скрининг пациентов, получавших препарат перорально, не выявил каких-либо существенных различий в фармакокинетике у курящих и некурящих.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Клинически значимых различий в фармакокинетике зипрасидона после перорального приема у пациентов в зависимости от возраста или пола не наблюдалось.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек различной степени не наблюдалось прогрессивного повышения уровня 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.

Пациенты с нарушением 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 ч. Влияние нарушения функции печени на концентрации метаболитов в сыворотке неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Циклодекстрина сульфобутилат натрия (SBECD).

Примечание:

В процессе производства используются Вода для инъекций (Евр. Ф.) 1217,08 мг на флакон, которая удаляется в процессе лиофилизации и Азот (Евр. Ф.) в качестве инертной атмосферы, который также удаляется в процессе лиофилизации.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Не применять после истечения срока годности.

Установлена химическая и физическая стабильность готового раствора в течение 24 ч при температуре до 25 °С и 7 дней при 2-8 °С. Однако с микробиологической точки зрения раствор препарата следует использовать немедленно или после не более 24 ч хранения при 2°-8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Флакон хранить в оригинальной картонной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 30 мг.

30 мг зипрасидона во флаконе объемом 5 мл или 10 мл из прозрачного бесцветного стекла (тип I) с резиновой пробкой и алюминиевым герметичным колпачком с пластиковой крышкой типа флип-офф.

1 флакон с лиофилизатом в пластиковом поддоне или без него вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению раствора

Содержимое флакона растворяют в 1,2 мл воды для инъекций. Флакон встряхивают до полного растворения порошка. Концентрация образующегося раствора составляет 20 мг зипрасидона на 1 мл раствора. Можно использовать только прозрачный раствор, не содержащий видимых включений. Из каждого флакона следует набирать только одну дозу препарата (0,5 мл, что соответствует 10 мг зипрасидона, или 1 мл, что соответствует 20 мг зипрасидона).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.02.2025 № 5166
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Виатрис Спешиалти ЭлЭлСи

Коллинз Ферри Роуд, 3711, Моргантаун, Западная Вирджиния 26505, США

+1 724-514-1800

info@viatris.com

United States of America

Viatris Specialty LLC

3711 Collins Ferry Road, Morgantown, WV 26505, USA

+1 724-514-1800

info@viatris.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, 2-й этаж, пом. 9, ком. 1

Телефон: +7 495 130 05 50

Факс: +7 495 130 05 51

Электронная почта: ru.info@viatris.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зелдокс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org