МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Зипсила®

Zypsila®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000210-100516
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Зипсила®

Международное непатентованное наименование: зипрасидон

Лекарственная форма: капсулы

Состав

При производстве на ООО «КРКА-РУС», Россия:

на 1 капсулу 20 мг:

Действующее вещество:

Зипрасидон полуфабрикат - гранулы 99,50 мг

[Действующее вещество полуфабриката - гранул:

Зипрасидона гидросульфата дигидрат 26,50 мг, эквивалентно зипрасидону гидросульфату 24,75 мг, эквивалентно зипрасидону 20 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката - гранул: крахмал прежелатинизированный 10,00 мг, повидон 2,55 мг, лактозы моногидрат 60,45 мг]

Вспомогательные вещества: магния стеарат 0,50 мг

Состав твердых желатиновых капсул № 4:

Корпус капсулы: титана диоксид (Е171) 0,456 мг, желатин 22,344 мг

Крышечка капсулы: титана диоксид (Е171) 0,304 мг, индигокармин (Е132) 0,003 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,038 мг, желатин 14,855 мг

на 1 капсулу 40 мг:

Действующее вещество:

Зипрасидон полуфабрикат - гранулы 199,00 мг

[Действующее вещество полуфабриката - гранул:

Зипрасидона гидросульфата дигидрат 53,00 мг, эквивалентно зипрасидону гидросульфату 49,50 мг, эквивалентно зипрасидону 40 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката - гранул: крахмал прежелатинизированный 20,00 мг, повидон 5,10 мг, лактозы моногидрат 120,90 мг]

Вспомогательные вещества: магния стеарат 1,00 мг

Состав твердых желатиновых капсул № 3:

Корпус капсулы: титана диоксид (Е171) 0,576 мг, индигокармин (Е132) 0,005 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,072 мг, желатин 28,147 мг

Крышечка капсулы: титана диоксид (Е171) 0,142 мг, индигокармин (Е132) 0,017 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,118 мг, желатин 18,923 мг

на 1 капсулу 60 мг:

Действующее вещество:

Зипрасидон полуфабрикат - гранулы 298,50 мг

[Действующее вещество полуфабриката - гранул:

Зипрасидона гидросульфата дигидрат 79,49 мг, эквивалентно зипрасидону гидросульфату 74,25 мг, эквивалентно зипрасидону 60 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката - гранул: крахмал прежелатинизированный 30,00 мг, повидон 7,65 мг, лактозы моногидрат 181,36 мг]

Вспомогательные вещества: магния стеарат 1,50 мг

Состав твердых желатиновых капсул № 2:

Корпус капсулы: титана диоксид (Е171) 0,732 мг, желатин 35,868 мг

Крышечка капсулы: титана диоксид (Е171) 0,181 мг, индигокармин (Е132) 0,022 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,149 мг, желатин 24,048 мг

на 1 капсулу 80 мг:

Действующее вещество:

Зипрасидон полуфабрикат - гранулы 398,00 мг

[Действующее вещество полуфабриката - гранул:

Зипрасидона гидросульфата дигидрат 105,99 мг, эквивалентно зипрасидону гидросульфату 99,00 мг, эквивалентно зипрасидону 80 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката - гранул: крахмал прежелатинизированный 40,00 мг, повидон 10,20 мг, лактозы моногидрат 241,81 мг]

Вспомогательные вещества: магния стеарат 2,00 мг

Состав твердых желатиновых капсул № 1:

Корпус капсулы: титана диоксид (Е171) 0,912 мг, желатин 44,688 мг

Крышечка капсулы: титана диоксид (Е171) 0,608 мг, индигокармин (Е132) 0,005 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,076 мг, желатин 29,711 мг

При производстве на АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения:

на 1 капсулу 20 мг:

Действующее вещество:

Зипрасидона гидросульфата дигидрат 26,50 мг, эквивалентно зипрасидону гидросульфату 24,75 мг, эквивалентно зипрасидону 20 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный 10,00 мг, повидон 2,55 мг, магния стеарат 0,50 мг, лактозы моногидрат 60,45 мг

Состав твердых желатиновых капсул № 4:

Корпус капсулы: титана диоксид (Е171) 0,456 мг, желатин 22,344 мг

Крышечка капсулы: титана диоксид (Е171) 0,304 мг, индигокармин (Е132) 0,003 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,038 мг, желатин 14,855 мг

на 1 капсулу 40 мг:

Действующее вещество:

Зипрасидона гидросульфата дигидрат 53,00 мг, эквивалентно зипрасидону гидросульфату 49,50 мг, эквивалентно зипрасидону 40 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный 20,00 мг, повидон 5,10 мг, магния стеарат 1,00 мг, лактозы моногидрат 120,90 мг

Состав твердых желатиновых капсул № 3:

Корпус капсулы: титана диоксид (Е171) 0,576 мг, желатин 28,147 мг, индигокармин (Е132) 0,005 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,072 мг

Крышечка капсулы: титана диоксид (Е171) 0,142 мг, индигокармин (Е132) 0,017 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,118 мг, желатин 18,923 мг

на 1 капсулу 60 мг:

Действующее вещество:

Зипрасидона гидросульфата дигидрат 79,49 мг, эквивалентно зипрасидону гидросульфату 74,25 мг, эквивалентно зипрасидону 60 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный 30,00 мг, повидон 7,65 мг, магния стеарат 1,50 мг, лактозы моногидрат 181,36 мг

Состав твердых желатиновых капсул № 2:

Корпус капсулы: титана диоксид (Е171) 0,732 мг, желатин 35,868 мг

Крышечка капсулы: титана диоксид (Е171) 0,181 мг, индигокармин (Е132) 0,022 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,149 мг, желатин 24,048 мг

на 1 капсулу 80 мг:

Действующее вещество:

Зипрасидона гидросульфата дигидрат 105,99 мг, эквивалентно зипрасидону гидросульфату 99,00 мг, эквивалентно зипрасидону 80 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный 40,00 мг, повидон 10,20 мг, магния стеарат 2,00 мг, лактозы моногидрат 241,81 мг

Состав твердых желатиновых капсул № 1:

Корпус капсулы: титана диоксид (Е171) 0,912 мг, желатин 44,688 мг

Крышечка капсулы: титана диоксид (Е171) 0,608 мг, индигокармин (Е132) 0,005 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,076 мг, желатин 29,711 мг

Описание

Капсулы 20 мг: твердые желатиновые капсулы № 4: корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы светло-зеленого цвета. Содержимое капсулы - порошок от светло-розового до коричневато-розового цвета.

Капсулы 40 мг: твердые желатиновые капсулы № 3: корпус капсулы светло-зеленого цвета, крышечка капсулы темно-зеленого цвета. Содержимое капсулы - порошок от светло-розового до коричневато-розового цвета.

Капсулы 60 мг: твердые желатиновые капсулы № 2: корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы темно-зеленого цвета. Содержимое капсулы - порошок от светло-розового до коричневато-розового цвета.

Капсулы 80 мг: твердые желатиновые капсулы № 1: корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы светло-зеленого цвета. Содержимое капсулы - порошок от светло-розового до коричневато-розового 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 часов 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_{2C}, 5-HT_{1D} и 5-HT_{1A} рецепторами, сродство к этим рецепторам сопоставимо со сродством к D_2 рецепторам или превышает его. Зипрасидон обладает умеренным сродством к нейрональным транспортерам серотонина и норадреналина.

Отмечено также умеренное сродство к H_1-гистаминовым и альфа$_1$-адрено-рецепторам. Зипрасидон практически не взаимодействует с мускариновыми $м_1$-рецепторами.

Исследования функции рецепторов

Зипрасидон является антагонистом как серотониновых рецепторов 2_A (5-HT_{2A}) типа, так и дофаминергических рецепторов 2 типа (D_2). Терапевтическая активность препарата, по-видимому, частично обусловлена блокадой обоих типов рецепторов.

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.

Фармакокинетика

Всасывание

При применении зипрасидона внутрь во время приема пищи максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке крови обычно достигается через 6-8 часов. Абсолютная биодоступность дозы 20 мг после приема пищи составляет 60 %. Фармакокинетические исследования показали, что биодоступность зипрасидона при приеме с пищей повышается до 100 %. Поэтому рекомендовано принимать зипрасидон вместе с приемом пищи.

Распределение

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

Метаболизм, выведение

Средний терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) зипрасидона после приема внутрь составляет 6,6 часа. Равновесное состояние достигается в течение 1-3 дней. Средний клиренс зипрасидона при внутривенном введении составлял 5 мл/мин/кг. Примерно 20 % дозы выводится почками и около 66 % – через кишечник.

Фармакокинетика зипрасидона линейная при приеме доз от 40 до 80 мг 2 раза в сутки.

Зипрасидон после приема внутрь подвергается экстенсивному метаболизму, в неизмененном виде почками и через кишечник выводится очень небольшая часть препарата (< 1 % и < 4 %, соответственно). Существует три пути биотрансформации зипрасидона, которые приводят к образованию четырех основных метаболитов – бензизотиазолпиперазина (БИТП) сульфоксида, БИТП сульфона, зипрасидона сульфоксида и S-метилдигидрозипрасидона. Доля неизмененного зипрасидона от общего содержания препарата и его метаболитов в сыворотке крови составляет около 44 %.

Зипрасидон метаболизируется главным образом двумя путями: альдегидоксидазной редукцией с последующим S-метилированием (две трети метаболизма) и окислением (одна треть метаболизма). Исследования *in vitro*, проведенные на субклеточных культурах

печени человека, показали, что метилдигидрозипрасидон образуется в два этапа. Первый этап – восстановление под действием фермента глутатиона, а также ферментативное восстановление за счет альдегидоксидазы, а второй этап – метилирование при участии тиолметилтрансферазы. Также имеет место окислительное метаболическое превращение, в основном под действием изофермента CYP3A4 при возможном участии изофермента CYP1A2.

Зипрасидон, S-метилдигидрозипрасидон и зипрасидона сульфоксид согласно исследованиям *in vivo* обладают сходными свойствами, которые могут обуславливать удлинение интервала QT. S-метилдигидрозипрасидон выводится главным образом через кишечник, а также подвергается дальнейшему метаболизму с участием изофермента CYP3A4. Зипрасидона сульфоксид выводится почками и также метаболизируется с участием изофермента CYP3A4.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

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

Дети

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

Нарушение функции почек

Значимых изменений фармакокинетики зипрасидона при приеме внутрь у пациентов с различными нарушениями функции почек в сравнении со здоровыми добровольцами не выявили, что подтверждает тот факт, что почечный клиренс играет очень незначительную роль в общем клиренсе. Воздействие на пациентов с легким (клиренс креатинина (КК) 30-60 мл/мин), умеренным (КК 10-29 мл/мин) и тяжелым (требующим проведения диализа) нарушением функции почек, составляло 146 %, 87 % и 75 % воздействия на здоровых пациентов (КК > 70 мл/мин) при приеме внутрь доз 20 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Повышаются ли у таких пациентов сывороточные концентрации метаболитов, неизвестно.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) на фоне цирроза печени сывороточные концентрации зипрасидона после приема внутрь были на 30 % выше, чем у здоровых добровольцев, а терминальный $T_{1/2}$ примерно на 2 часа длиннее. Влияние нарушения функции печени на концентрацию метаболитов в сыворотке крови неизвестно.

Показания к применению

- Препарат Зипсила® применяется для лечения шизофрении у взрослых.
- Препарат Зипсила® применяется для лечения маниакальных и смешанных эпизодов умеренной степени тяжести, вызванных биполярным расстройством (клинические исследования по изучению эффективности применения зипрасидона для профилактики эпизодов биполярного расстройства не проводились).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к зипрасидону или любому другому компоненту препарата.
- Удлинение интервала QT в анамнезе, включая врожденный синдром удлиненного интервала QT.
- Недавно перенесенный острый инфаркт миокарда.
- Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность.
- Аритмии, требующие приема противоаритмических средств IA и III класса (см. раздел «Особые указания»).
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, таких как антиаритмические средства IA и III класса, триоксид мышьяка, галофантрин, метадон, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрон, мефлохин, сертиндол или цизаприд.

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

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 развития инсульта.

С особой осторожностью следует применять зипрасидон у пациентов, страдающих известной сердечно-сосудистой патологией (с наличием в анамнезе инфаркта миокарда или ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности или

нарушений проводимости), цереброваскулярной патологией или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной 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 типа «пируэт»:

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Исследования репродуктивной токсичности на животных продемонстрировали наличие неблагоприятного влияния на репродуктивный процесс при применении доз, ассоциированных с токсическим действием на организм матери и/или седативным действием.

Признаков тератогенного действия не выявлено.

У новорожденных, матери которых получали антипсихотические препарата (включая зипрасидон) в течение третьего триместра беременности, 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 нарушении питания у таких новорожденных. В связи с этим следует тщательно контролировать состояние новорожденных.

Учитывая ограниченный опыт применения зипрасидона при беременности у человека, препарат Зипсила® не рекомендуется применять во время беременности. При необходимости отмены препарата Зипсила® во время беременности, не следует делать это одномоментно.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли зипрасидон с грудным молоком. При применении препарата Зипсила® грудное вскармливание следует прекратить. Если лечение необходимо продолжить, то грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время приема пищи (см. раздел «Фармакокинетика»).

Взрослые

При лечении острой формы шизофрении и биполярного расстройства рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг 2 раза в сутки во время приема пищи. В последующем дозу увеличивают с учетом клинического состояния. Максимальная суточная доза составляет 160 мг (80 мг 2 раза в сутки). При необходимости суточная доза может быть увеличена 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. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени целесообразно снизить дозу препарата.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях с участием пациентов с шизофренией были седативный эффект и акатизия. У пациентов с биполярной манией наиболее частыми нежелательными реакциями в ходе клинических исследований были седативный эффект, акатизия, экстрапирамидные нарушения и головокружение.

В приведенной далее таблице указаны нежелательные реакции, которые вероятно или потенциально связаны с зипрасидоном и которые возникали чаще, чем при приеме плацебо, в ходе краткосрочных исследований в течение 4-6 недель с фиксированной дозой и с участием пациентов с шизофренией, а также в ходе краткосрочных исследований в течение 3 недель с вариабельными дозами и с участием пациентов с биполярной манией. Другие нежелательные реакции, отмеченные в ходе пострегистрационного применения

зипрасидона, указаны в таблице курсивом, а их частота обозначена как «частота неизвестна».

Все нежелательные реакции перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой: очень часто (> 1/10), часто (от > 1/100 до <1/10), нечасто (от > 1/1000 до < 1/100), редко (от > 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и «частота неизвестна» (невозможно определить на основании имеющихся данных).

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

Система органов **Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Редко	Ринит
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Нечасто	Повышенный аппетит
Редко	Гипокальциемия
Нарушения психики	
Часто	Беспокойство
Нечасто	Ажитация, возбуждение, тревога, чувство стеснения в глотке, кошмарные сновидения
Редко	Панические атаки, депрессивное настроение, брадифрения, уплощенный аффект, аноргазмия
Частота неизвестна	Бессонница, мания/гипомания
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Дистония, акатизия, экстрапирамидные расстройства, паркинсонизм (включая феномен «зубчатого колеса», брадикинезию, гипокинезию), тремор, головокружение, седативный эффект, сонливость, головная боль
Нечасто	Генерализованные тонико-клонические судороги, поздняя дискинезия, дискинезия, слюнотечение, атаксия, дизартрия, окулогирный криз, расстройства внимания, гиперсомния, гипестезия, парестезия, летаргия

Редко	Кривошея, парез, акинезия, повышенный мышечный тонус, синдром беспокойных ног
Частота неизвестна	Злокачественный нейролептический синдром, серотониновый синдром (см. раздел «Особые указания»), лицевая асимметрия (парез лицевого нерва)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Редко	Лимфопения, эозинофилия
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Нечеткость зрения
Нечасто	Фотофобия
Редко	Амблиопия, нарушение зрения, зуд в глазах, сухость глаз
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
Нечасто	Вертиго, шум в ушах
Редко	Боль в ушах
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Учащенное сердцебиение, тахикардия
Редко	Удлинение интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ)
Частота неизвестна	Пароксизмальная желудочковая аритмия типа «пируэт» (см. раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	Гипертонический криз, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, снижение артериального давления
Редко	Систолическая гипертония, диастолическая гипертония, колебания артериального давления
Частота неизвестна	Обморок, случаи тромбоэмболии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	Одышка, фарингит
Редко	Икота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Тошнота, рвота, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, повышенное слюноотделение

Нечасто	Диарея, дисфагия, гастрит, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, отек языка, чувство «утолщенного языка», метеоризм
Редко	Гастроэзофагеальный рефлюкс, жидкий стул
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто	Крапивница, кожные высыпания, макулопапулезная сыпь, акне
Редко	Псориаз, аллергический дерматит, алопеция, отек лица, эритема, папулезная сыпь, раздражение кожи
Частота неизвестна	*Гиперчувствительность, ангионевротический отек, аллергические реакции, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Часто	Костно-мышечная ригидность
Нечасто	Нарушения скелетно-мышечной системы, судороги мышц, боль в конечностях, скованность суставов
Редко	Тризм
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Редко	Недержание мочи, дизурия
Частота неизвестна	Энурез
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Редко	Эректильная дисфункция, частые эрекции, галакторея, гинекомастия
Частота неизвестна	Приапизм
Нарушения со стороны иммунной системы	
Частота неизвестна	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	Повышенная активность ферментов печени
Редко	Патологические результаты функциональных проб печени
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Часто	Астения, утомляемость
Нечасто	Дискомфорт в грудной клетке, расстройство походки, боль, жажда

Редко	Лихорадка, чувство жара
Лабораторные и инструментальные данные	
Редко	Повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	
Частота неизвестна	Синдром «отмены» у новорожденных

В краткосрочных и долгосрочных исследованиях применения зипрасидона для лечения пациентов с шизофренией и пациентов с биполярной манией тонико-клонические судороги и гипотония отмечались нечасто (менее чем у 1 % пациентов, получавших зипрасидон).

Зипрасидон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT 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 зипрасидон, 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 зипрасидон, и у 1,2 % (12 из 975) пациентов, получавших плацебо. Удлинение интервала QTc до уровня выше 500 мсек наблюдалось у 3 из 3266 пациентов, получавших зипрасидон (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 уровня пролактина у пациентов, получавших зипрасидон, в большинстве случаев нормализации удавалось достичь без прерывания терапии. Кроме того, возможные клинические эффекты (например, гинекомастия или увеличение молочных желез) были редкими.

Дети и подростки с биполярным расстройством и подростки с шизофренией

Наиболее частыми (> 10 %) побочными реакциями, наблюдавшимися 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 у детей с шизофренией в возрасте 13-17 лет, были сонливость и экстрапирамидные расстройства. Частота, тип и тяжесть побочных реакций у этих групп пациентов были в целом похожи на те, что наблюдались у взрослых пациентов с биполярным расстройством или шизофренией, находящихся на терапии зипрасидоном.

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 судорогах и гипотонии в ходе исследований с участием пациентов детского возраста с биполярными расстройствами отсутствовали.

Передозировка

Симптомы

Сведения о передозировке зипрасидона ограничены. В предрегистрационных клинических исследованиях при приеме максимально подтвержденной дозы (12800 мг) зипрасидона внутрь у пациента были отмечены экстрапирамидные нарушения, удлинение интервала QT до 446 мсек (без нарушения функции сердца). Наиболее частыми симптомами передозировки являются: экстрапирамидные нарушения, сонливость, тремор, тревога.

Возможные судороги, снижение чувствительности или дистоническая реакция мышц головы и шеи после передозировки могут создать угрозу аспирации при индуцированной рвоте.

Лечение

Специфического антидота нет. Необходимо немедленно начать мониторирование функции сердечно-сосудистой системы, включая непрерывную электрокардиографию 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, исключить наличие аддитивного эффекта зипрасидона и этих лекарственных препаратов, зипрасидон не следует принимать с препаратами, удлиняющими интервал QT, такими как антиаритмические препараты класса IA и III, мышьяка триоксид, галофантрин, метадон, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрон, мефлохин, сертиндол или цизаприд (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

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

Препараты, действующие на центральную нервную систему (ЦНС)/алкоголь

Зипрасидон оказывает направленное действие на ЦНС, поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с другими препаратами, влияющими на ЦНС, включая алкоголь.

Влияние зипрасидона на другие лекарственные средства

В исследованиях одновременного применения декстрометорфана и зипрасидона в условиях *in vivo* не было отмечено значительного угнетения изофермента CYP2D6 при концентрации зипрасидона в плазме крови на 50 % ниже, чем при приеме 40 мг зипрасидона 2 раза в сутки. Данные исследований *in vitro* показали, что зипрасидон может умеренно ингибировать изоферменты CYP2D6 и CYP3A4. Тем не менее, маловероятно, что зипрасидон будет влиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, метаболизирующихся посредством этих изоферментов системы цитохрома P450, в клинически значимой степени.

Гормональные контрацептивы для приема внутрь

Применение зипрасидона не вызывало значимых изменений фармакокинетики эстрогена (этинилэстрадиола – субстрата изофермента CYP3A4) или прогестерона.

Литий

Зипрасидон не влияет на фармакокинетику лития при одновременном применении.

Применение как зипрасидона, так и лития может вызывать нарушение сердечной проводимости, при одновременном применении может возникать риск фармакодинамических взаимодействий, включая аритмии. Однако в контролируемых клинических исследованиях одновременное применение зипрасидона и лития не было связано с повышением клинического риска в сравнении с применением только лития.

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

Вальпроевая кислота

Фармакокинетическое взаимодействие зипрасидона и вальпроевой кислоты маловероятно из-за отсутствия общих путей метаболизма для обоих препаратов. В исследовании одновременное применение у пациентов зипрасидона и вальпроевой кислоты показало, что средние значения концентрации вальпроевой кислоты находились в пределах того же терапевтического диапазона, что и после применения вальпроевой кислоты и плацебо.

Влияние других лекарственных средств на зипрасидон

Применение ингибитора изофермента CYP3A4 *кетоконазола* в дозе 400 мг/сутки приводит к увеличению концентрации зипрасидона в сыворотке крови менее чем на 40 %, концентрация S-метилдигидрозипрасидона и зипрасидона сульфоксида в сыворотке крови

по отношению к T_{max} увеличивается на 55 % и 8 %, соответственно. Дополнительного удлинения интервала QT не наблюдалось.

Клинически значимые изменения фармакокинетики зипрасидона при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 маловероятны, поэтому необходимость в коррекции дозы отсутствует.

Согласно данным исследований *in vitro*, зипрасидон является субстратом Р-гликопротеина (P-gp). Данные исследований *in vivo* отсутствуют. Одновременное применение с ингибиторами P-gp такими как верапамил, макролиды, хинидин, итраконазол и ритонавир может привести к увеличению плазменной концентрации зипрасидона в плазме крови. Одновременное применение с индукторами P-gp, такими как рифампицин и Зверобой продырявленный, может привести к снижению концентрации зипрасидона в плазме крови. Это следует учитывать при рассмотрении возможности одновременного применения.

Применение индуктора изофермента CYP3A4 *карбамазепина* (200 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня), приводит, в свою очередь, к уменьшению экспозиции зипрасидона примерно на 35 %.

Антациды и циметидин

Многократное применение циметидина или антацидов, содержащих алюминий и магний, после приема пищи 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, ажитация, повышение температуры тела, повышенное потоотделение, атаксия, гиперрефлексия, миоклонус и диарея.

Связь с белками плазмы крови

Зипрасидон в значительной степени связывается с белками плазмы крови. В исследованиях *in vitro* варфарин и пропранолол, два препарата с высокой степенью связывания с белками плазмы крови, 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»).

Зипрасидон нельзя принимать при сопутствующей терапии с препаратами, о которых известно, что они вызывают удлинение интервала QT. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Зипсила® пациентам с выраженной брадикардией. Электролитные нарушения, такие как гипокалиемия и гипомагниемия, повышают риск злокачественной аритмии и должны быть устранены до начала терапии зипрасидоном.

При лечении пациентов со стабильным течением заболевания 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 мсек (см. раздел «Противопоказания»).

В пострегистрационном периоде отмечались редкие сообщения о пароксизмальной желудочковой аритмии типа «пируэт» у пациентов, принимавших зипрасидон и имевших множественные факторы риска.

Дети и подростки

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

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС является редким, но потенциально смертельным осложнением, сообщения о котором поступали при применении антипсихотических средств, в том числе зипрасидона. Лечение ЗНС должно включать немедленное прекращение приема всех антипсихотических средств.

Поздняя дискинезия

При длительном применении зипрасидона, как и других антипсихотических средств, существует риск развития поздних дискинезий и других отдаленных экстрапирамидных синдромов. Пациенты с биполярным расстройством особенно подвержены развитию

симптомов этой категории. Частота развития возрастает с увеличением продолжительности лечения и возраста пациентов. При появлении признаков дискинезии целесообразно снизить дозу зипрасидона или отменить его.

Судороги

При применении препарата Зипсила® у пациентов с судорогами в анамнезе следует соблюдать осторожность.

Применение при нарушении функции печени

Опыт применения зипрасидона у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует, поэтому у таких пациентов препарат Зипсила® следует применять с осторожностью (см. разделы «С осторожностью», «Фармакокинетика»).

Повышение риска развития нарушения мозгового кровообращения у пациентов с деменцией

В ходе проведения рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований у пациентов с деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотических средств отмечено повышение примерно в 3 раза риска развития нарушения мозгового кровообращения. Механизм этого действия неизвестен. Нельзя исключить повышение подобного риска при применении других антипсихотических средств или у пациентов других групп.

Препарат Зипсила® следует применять с осторожностью у пациентов с имеющимися факторами риска развития мозгового кровообращения.

Увеличение частоты смертности на фоне приема нейролептиков у пациентов пожилого возраста, страдающих деменцией, сочетающейся с психозом

В исследованиях ряда нейролептиков было выявлено увеличение, по сравнению с плацебо, риска наступления смерти у пациентов пожилого возраста, страдающих психозом, вызванным деменцией. Результаты, полученные в ходе исследований зипрасидона, не позволяют сделать вывод об увеличении риска наступления смерти у пациентов пожилого возраста с психозом, вызванным деменцией на фоне приема препарата. Зипрасидон не рекомендован для лечения расстройств поведения, ассоциированных с деменцией.

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотических средств сообщалось о случаях развития венозной тромбоэмболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические средства, часто имеют факторы риска развития венозной тромбоэмболии, необходимо выявить все возможные факторы риска до начала и во время применения зипрасидона и принять профилактические меры.

Приапизм

При применении антипсихотических средств, в том числе зипрасидона, сообщалось о случаях развития приапизма. Выраженность данной побочной реакции не имеет дозозависимого характера и не зависит от длительности лечения.

Гиперпролактинемия

Как и другие антагонисты D_2 дофаминовых рецепторов, зипрасидон может повышать уровень пролактина в плазме крови. При применении препаратов, повышающих уровень пролактина, сообщалось о развитии таких нарушений как галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция. Длительная гиперпролактинемия на фоне гипогонадизма может приводить к снижению плотности костей.

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.

Специальная информация о вспомогательных веществах

В состав препарата Зипсила® входит лактоза, в связи с чем, его не следует применять пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (например, управление автотранспортом, работа с движущимися механизмами)

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

Форма выпуска

Капсулы, 20 мг, 40 мг, 60 мг и 80 мг.

По 10 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок (блистеров) по 10 капсул или по 2, 4 контурные ячейковые упаковки (блистера) по 14 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

1. ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
   Тел.: (495) 994-70-70
   Факс: (495) 994-70-78
2. АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы И. К. Моногова