

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зелдокс, 20 мг, капсулы

Зелдокс, 40 мг, капсулы

Зелдокс, 60 мг, капсулы

Зелдокс, 80 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: зипрасидон

Зелдокс, 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 22,65 мг зипрасидона гидрохлорида моногидрат (эквивалентно 20 мг зипрасидона).

Зелдокс, 40 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 45,30 мг зипрасидона гидрохлорида моногидрат (эквивалентно 40 мг зипрасидона).

Зелдокс, 60 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 67,95 мг зипрасидона гидрохлорида моногидрат (эквивалентно 60 мг зипрасидона).

Зелдокс, 80 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 90,60 мг зипрасидона гидрохлорида моногидрат (эквивалентно 80 мг зипрасидона).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

Зелдокс, 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 66,10 мг лактозы моногидрата.

Зелдокс, 40 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 87,83 мг лактозы моногидрата.

Зелдокс, 60 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 131,74 мг лактозы моногидрата.

Зелдокс, 80 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 175,66 мг лактозы моногидрата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Для дозировки 20 мг: твердые желатиновые капсулы с «замком» и надписью «VTRS» на крышечке капсулы. Размер № 4, крышечка голубого цвета с надписью VTRS, корпус белого цвета с надписью «ZDX 20». Обе надписи нанесены черными чернилами.

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

Для дозировки 40 мг: твердые желатиновые капсулы с «замком» и надписью «VTRS» на крышечке капсулы. Размер № 4, крышечка голубого цвета с надписью VTRS, корпус голубого цвета с надписью «ZDX 40». Обе надписи нанесены черными чернилами.

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

Для дозировки 60 мг: твердые желатиновые капсулы с «замком» и надписью «VTRS» на крышечке капсулы. Размер № 3, крышечка белого цвета с надписью VTRS, корпус белого цвета с надписью «ZDX 60». Обе надписи нанесены черными чернилами.

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

Для дозировки 80 мг: твердые желатиновые капсулы с «замком» и надписью «VTRS» на крышечке капсулы. Размер № 2, крышечка голубого цвета с надписью VTRS, 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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Зипрасидон показан для лечения шизофрении у взрослых.
- Зипрасидон показан для лечения маниакальных или смешанных эпизодов умеренной степени тяжести при биполярном расстройстве у взрослых пациентов, детей и подростков в возрасте 10–17 лет.

Эффективность применения зипрасидона с целью профилактики эпизодов биполярного расстройства не установлена.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Рекомендованная доза в остром периоде шизофрении и биполярного расстройства составляет 40 мг два раза в сутки во время приема пищи. Суточная доза впоследствии может быть скорректирована на основании клинического статуса отдельных пациентов до максимальной дозы 80 мг два раза в сутки. При необходимости суточная доза может быть повышена до максимальной в течение 3 дней.

Чрезвычайно важно не превышать максимальную дозу, поскольку профиль безопасности не был подтвержден для доз выше 160 мг/сут, а применение зипрасидона может быть ассоциировано с дозозависимым удлинением интервала QT (см. разделы 4.3 и 4.4).

В качестве поддерживающей терапии шизофрении: следует назначать минимальную эффективную дозу; во многих случаях доза препарата 20 мг 2 раза в сутки является достаточной.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У большинства пациентов в возрасте 65 лет и старше не показано назначение более низкой начальной дозы, однако следует рассмотреть возможность ее применения в случае, когда этого требует клиническое состояние и иные значимые факторы.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы препарата не требуется у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с печеночной недостаточностью необходимо рассмотреть возможность применения более низких доз препарата (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Биполярное расстройство

Рекомендуемая стартовая доза для лечения острого биполярного расстройства у пациентов детского возраста (от 10 до 17 лет) составляет 20 мг однократно в день во время еды. Далее зипрасидон следует принимать с пищей ежедневно, разделив суточную дозу на 2 приема в день, препарат следует титровать в течение 1–2 недель до целевой дозы 120–160 мг/день для пациентов с массой ≥ 45 кг или целевой дозы 60–80 мг/день для пациентов с массой тела < 45 кг.

Последующее дозирование следует корректировать индивидуально в зависимости от клинического состояния пациента в пределах 80–160 мг/день для пациентов с массой тела ≥ 45 кг или 40–80 мг/день для пациентов с массой тела < 45 кг. В клинических испытаниях разрешалось неравномерное дозирование, при котором утренние дозы были на 20 мг или на 40 мг меньше вечерних (см. разделы 4.4, 5.1, 5.2).

Чрезвычайно важно не превышать максимальную суточную дозу, рассчитанную по массе тела, поскольку профиль безопасности не был подтвержден для доз, превышающих максимальную (160 мг/сут у детей с массой тела ≥ 45 кг и 80 мг/сут у детей с массой тела < 45 кг), а применение зипрасидона может быть ассоциировано с дозозависимым удлинением интервала QT (см. разделы 4.3 и 4.4).

Шизофрения

Безопасность и эффективность зипрасидона не была установлена у пациентов детского возраста с шизофренией (см. разделы 4.4 и 5.1).

Способ применения

Для приема внутрь. Капсулы следует принимать во время еды и глотать целиком, не разжевывая, не измельчая и не открывая заранее, так как это может повлиять на всасывание препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Установленное удлинение интервала QT.
- Врожденный синдром удлиненного интервала QT.
- Недавно перенесенный острый инфаркт миокарда.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Аритмии, при лечении которых используются антиаритмические препараты класса IA и III.
- Сопутствующая терапия препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QT, такими как антиаритмические препараты классов IA и III, мышьяка триоксид, галофантрин, левометадила ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрона мезилат, мефлохин, сертиндол или цизаприд (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Непереносимость лактозы, галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Зипрасидон не показан для лечения маниакальных или смешанных эпизодов умеренной степени тяжести при биполярном расстройстве у пациентов младше 10 лет.

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,
- одновременное применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

Для выявления пациентов, которым противопоказана терапия зипрасидоном, необходимо изучить анамнез, включая семейный анамнез, и провести физикальное обследование (см. раздел 4.3).

Интервал QT

Зипрасидон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT от легкой до умеренной степени тяжести (см. разделы 4.8 и 5.1).

Зипрасидон запрещено назначать совместно с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (см. разделы 4.3 и 4.5). Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с выраженной брадикардией. Электролитные нарушения, такие как гипокалиемия и гипомagneмизм, повышают риск злокачественной аритмии и должны быть устранены до начала терапии зипрасидоном. При лечении пациентов со стабильным заболеванием сердца рекомендуется провести анализ электрокардиограммы (ЭКГ) до начала терапии.

При наличии таких симптомов со стороны сердца, как ощущение сердцебиения, вертиго, обморок или судорожные приступы, необходимо учитывать возможность наличия злокачественной сердечной аритмии и провести обследование сердца, включая ЭКГ. Если интервал QTc > 500 мс, рекомендуется прекратить терапию (см. раздел 4.3).

В течение пострегистрационного периода были получены редкие сообщения о полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» у принимавших зипрасидон пациентов, имевших множественные факторы риска.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность зипрасидона при лечении шизофрении у детей и подростков установлена не была (см. раздел 5.1).

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС – это редкое, но потенциально жизнеугрожающее состояние, о котором сообщалось в связи с приемом антипсихотических лекарственных препаратов, включая зипрасидон. Пациентам с ЗНС необходимо немедленно прекратить прием любых антипсихотических лекарственных препаратов.

Поздняя дискинезия

При длительном применении зипрасидон потенциально способен вызывать позднюю дискинезию и другие поздние экстрапирамидные синдромы. Известно, что пациенты с биполярным расстройством особенно подвержены развитию данных осложнений. Риск возрастает при увеличении продолжительности терапии, а также с возрастом. В случае появления признаков и симптомов поздней дискинезии необходимо рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения терапии зипрасидоном.

Падения

Зипрасидон может вызывать сонливость, головокружение, ортостатическую гипотензию, нарушения походки, что может приводить к падениям. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском и рассмотреть возможность назначения сниженной начальной дозы (например, у пожилых или ослабленных пациентов) (см. раздел 4.2).

Судороги

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Опыт применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени недостаточен, и следует соблюдать осторожность при назначении зипрасидона пациентам данной группы (см. разделы 4.2 и 5.2).

Повышенный риск острых нарушений мозгового кровообращения в популяции пациентов с деменцией

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях в популяции пациентов с деменцией, получавших лечение атипичными антипсихотическими препаратами, наблюдалось приблизительно 3-кратное увеличение риска возникновения цереброваскулярных нежелательных явлений. Механизм увеличения этого риска неизвестен. Нельзя исключить возможность увеличения данного риска и при приеме других антипсихотических препаратов или в других популяциях пациентов. Зелдокс следует с осторожностью принимать пациентам, имеющим факторы риска инсульта.

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

Данные из двух больших наблюдательных исследований показали, что пациенты пожилого возраста с деменцией, получающие лечение антипсихотическими препаратами, подвержены незначительно повышенному риску смерти по сравнению с пациентами, не

получающими лечение. Имеющиеся данные недостаточны для установления точной величины риска, а причины его увеличения неизвестны.

Зелдокс не показан для терапии расстройств поведения, вызванных деменцией.

Венозная тромбоземболия

При применении антипсихотических препаратов отмечались случаи венозной тромбоземболии (ВТЭ). Поскольку пациенты, получающие антипсихотические препараты, часто имеют приобретенные факторы риска ВТЭ, все возможные факторы риска ВТЭ следует выявлять до начала и во время лечения зипрасидоном, а также предпринимать профилактические меры.

Приапизм

На фоне применения антипсихотических препаратов, включая зипрасидон, отмечались случаи приапизма. Как и в случае применения других психотропных препаратов, эта нежелательная реакция, по-видимому, не зависела от дозы и не коррелировала с длительностью терапии.

Гиперпролактинемия

Как и другие препараты, являющиеся антагонистами дофаминовых D2-рецепторов, зипрасидон может повышать уровни пролактина. На фоне приема препаратов, повышающих уровни пролактина, отмечались такие нарушения как галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция. Длительная гиперпролактинемия в сочетании с гипогонадизмом может приводить к снижению минеральной плотности костной ткани.

Тяжелые кожные реакции

При применении зипрасидона сообщалось о случаях лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). DRESS-синдром представляет собой сочетание трех или более следующих симптомов: кожная реакция (например, сыпь или эксфолиативный дерматит), эозинофилия, повышение температуры, лимфаденопатия и одно или несколько системных осложнений, таких как гепатит, нефрит, пневмонит, миокардит и перикардит.

Другие тяжелые кожные нежелательные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона, были зарегистрированы у пациентов, принимавших зипрасидон.

Тяжелые кожные нежелательные реакции в ряде случаев могут быть ассоциированы с летальным исходом. В случае возникновения тяжелых кожных нежелательных реакций зипрасидон следует отменить.

Вспомогательные вещества

Препарат Зелдокс содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат Зелдокс содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на капсулу. Пациентов, соблюдающих низкосолевую диету, можно уведомить, что данный лекарственный препарат практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования взаимодействия зипрасидона с другими лекарственными препаратами, вызывающими удлинение интервала QT, не проводились. Невозможно исключить наличие аддитивного эффекта зипрасидона и этих лекарственных препаратов, поэтому зипрасидон не следует принимать одновременно с лекарственными препаратами, вызывающими удлинение интервала QT, такими как антиаритмические препараты классов IA и III, мышьяка триоксид, галофантрин, левометадила ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрона мезилат, мефлохин, сертиндол или цизаприд (см. раздел 4.3). Исследования взаимодействия зипрасидона с другими лекарственными препаратами у детей не проводились.

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

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

Влияние зипрасидона на другие лекарственные средства

В *in vivo* исследовании одновременного применения декстрометорфана и зипрасидона не было выявлено выраженного ингибирования изофермента CYP2D6 при концентрации зипрасидона в плазме крови на 50 % ниже, чем при приеме 40 мг зипрасидона два раза в сутки. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что зипрасидон может являться умеренным ингибитором изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. Однако маловероятно, что зипрасидон оказывает клинически значимое влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые метаболизируются этими изоформами цитохрома P450.

Пероральные контрацептивы

Прием зипрасидона не вызывает значительных изменений фармакокинетики препаратов, содержащих эстроген (этинилэстрадиол, субстрат CYP3A4) или прогестерон.

Литий

Одновременный прием зипрасидона и препаратов лития не оказывал влияния на фармакокинетику лития.

Поскольку зипрасидон и литий ассоциированы с изменениями сердечной проводимости, потенциально, одновременное применение этих препаратов может быть ассоциировано с риском развития нежелательных реакций в том числе аритмий вследствие фармакодинамического взаимодействия, однако, в контролируемых клинических исследованиях при совместном приеме зипрасидона и лития не было обнаружено возрастание клинического риска по сравнению с приемом одного только зипрасидона.

Вальпроевая кислота

Фармакокинетическое взаимодействие между зипрасидоном и вальпроатом маловероятно вследствие отсутствия у этих двух лекарственных препаратов общих метаболических путей. Исследования одновременного приема пациентами зипрасидона и вальпроата показали, что средняя концентрация вальпроата находилась в пределах того же терапевтического диапазона, что и при приеме вальпроата с плацебо.

Влияние других препаратов на зипрасидон

Данные исследований *in vitro* и исследований на животных указывают на то, что зипрасидон вероятно является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр). Клиническая значимость этого *in vivo* для человека не установлена.

Одновременный прием зипрасидона и ингибитора изофермента CYP3A4 и р-гликопротеина кетоконазола (400 мг/сутки), повышал концентрацию зипрасидона в сыворотке крови менее чем на 40 %. При одновременном применении с кетоконазолом концентрация S-метилдигидрозипрасидона и зипрасидона сульфоксида в сыворотке крови в ожидаемое для зипрасидона T_{max} увеличивалась на 55 % и 8 %, соответственно. Дополнительное удлинение интервала QTc не наблюдалось. Клинически значимые изменения фармакокинетики зипрасидона, связанные с совместным приемом мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, маловероятны, поэтому коррекции режима дозирования не требуется.

Поскольку зипрасидон является субстратом CYP3A4, а индукция CYP3A4 связана с индукцией Р-рр, одновременный прием с индукторами CYP3A4 и Р-рр, такими как

карбамазепин, рифампин и зверобой продырявленный, потенциально может вызывать снижение концентрации зипрасидона в сыворотке крови. Клинический опыт одновременного приема зипрасидона и нормотимического средства карбамазепина ограничен. Показано, что прием карбамазепина в дозе 200 мг 2 р./сут. в течение 21 дня способствовал снижению уровня воздействия зипрасидона на 35 %.

Антациды и циметидин

Множественный прием антацидов, содержащих алюминий и магний, или циметидина после приема пищи не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику зипрасидона.

Серотонинергические лекарственные средства

В отдельных случаях сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома, возникавших при применении зипрасидона в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [СИОЗС] (см. раздел 4.8). Клинические проявления серотонинового синдрома могут включать спутанность сознания, ажитацию, лихорадку, потливость, атаксию, гиперрефлексию, миоклонию и диарею.

Связь с белками плазмы крови

Зипрасидон в значительной степени связывается с белками плазмы крови. Степень связывания зипрасидона с белками плазмы крови *in vitro* не изменялась при одновременном применении с варфарином или пропранололом (двумя препаратами, обладающими высокой степенью связи с белками плазмы крови), также как зипрасидон не изменял степень связывания этих препаратов с белками плазмы крови человека. Таким образом, возможность лекарственного взаимодействия с зипрасидоном за счет конкуренции за связь с белками плазмы крови маловероятна.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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. Тератогенные свойства не доказаны.

Беременность

Исследования с участием беременных женщин не проводились. Зипрасидон не рекомендуется назначать во время беременности, за исключением случаев, когда

ожидаемая польза от его применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Информация в отношении всего класса антипсихотических препаратов

Новорожденные, которые в третьем триместре беременности подвергались воздействию антипсихотических препаратов (включая зипрасидон), имеют повышенный риск развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и (или) синдром отмены, различной степени тяжести и продолжительности в период после рождения. Имеются сообщения о случаях развития ажитации, гипертонуса, гипотонуса, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома и расстройств питания. В связи с этим, такие новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением. Зелдокс не следует применять во время беременности за исключением случаев крайней необходимости. При необходимости отмены препарата в период беременности не следует делать это одномоментно, необходима постепенная отмена препарата.

Лактация

Адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований у женщин в период лактации не проводилось. Согласно ограниченным данным зипрасидон проникает в грудное молоко.

Пациенткам следует рекомендовать воздерживаться от кормления грудью во время приема зипрасидона. Если лечение необходимо продолжить, то грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований у женщин и мужчин не проводилось.

Контрацепция: женщинам, способным к деторождению, которые получают зипрасидон, следует рекомендовать применение надлежащего метода контрацепции.

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

Зипрасидон может вызывать сонливость и влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения препаратом необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Необходимо надлежащим образом информировать об этом пациентов, имеющих возможность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при шизофрении, были бессонница, сонливость, головная боль и ажитация. В клинических исследованиях с участием пациентов с манией при биполярном расстройстве наиболее частыми нежелательными реакциями были седация, головная боль и сонливость.

В таблице ниже содержится перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся при проведении контролируемых исследований у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством.

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 ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Перечисленные ниже нежелательные реакции также могут быть связаны с основным заболеванием и/или с применением сопутствующих лекарственных средств.

Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редко от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$	Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	Анафилактическая реакция	
Инфекции и инвазии		Ринит			
Нарушения со стороны				Лимфопения,	

крови и лимфатической системы				Эозинофилия	
Эндокринные нарушения			Гиперпролактинемия		
Нарушения метаболизма и питания			Повышенный аппетит	Гипокальциемия	
Психические нарушения	Бессонница	Мания, ажитация, тревожность, беспокойство	Паническая атака, ночные кошмары, нервозность, депрессивная симптоматика, снижение либидо	Гипомания, брадифрения, аноргазмия, уплощенный аффект	
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Дистония, экстрапиримидное расстройство, паркинсонизм, поздняя дискинезия, дискинезия, гипертоonus, акатизия, тремор, головокружение, седативный эффект	Синкопе, генерализованные тонико-клонические судорожные приступы, атаксия, акинезия, синдром беспокойных ног, нарушения походки, слюнотечение, парестезия, гипостезия, дизартрия, расстройства внимания, гиперсомния, летаргия	Злокачественный нейролептический синдром, серотониновый синдром, паралич лицевого нерва, парез	
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткое зрение, нарушение зрения	Окулогирный криз, светобоязнь, сухость глаз	Амблиопия, зуд в области глаза	
Нарушения со стороны органа			Вертиго, шум в ушах, боль в ухе		

слуха и лабиринта					
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	Ощущение сердцебиения	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»	
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия	Гипертонический криз, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия	Систолическая артериальная гипертензия, диастолическая артериальная гипертензия, нестабильное артериальное давление	Венозная тромбоэмболия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Ощущение сдавления в горле, одышка, боль в ротоглотке	Ларингоспазм, икота	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Рвота, диарея, тошнота, запор, повышенное слюноотделение, сухость во рту, диспепсия	Дисфагия, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дискомфорт в животе, нарушение со стороны языка, метеоризм	Жидкий стул	
Нарушения со стороны		Сыпь	Крапивница, макулопапулы	Лекарственная реакция	

кожи и подкожных тканей			лезная сыпь, с акне, алопеция	эозинофили ей и системны ми симптомам и (DRESS), псориаз, ангионевро тический отек, аллергичес кий дерматит, отек лица, эритема, папулезная сыпь, раздраже ние кожи	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соедините льной ткани		Мышечная ригидность	Кривошея, мышечные спазмы, боль в конечности, костно- мышечный дискомфорт, скованность в суставах	Тризм	
Нарушения со стороны почек и мочевыводя щих путей			Недержание мочи, дизурия	Задержка мочи, энурез	
Беремен ность, послеродо вой период и перинаталь ные состояния				Синдром отмены препарата у новорожден ного	
Нарушения со стороны репродукти вной системы и молочных желез		Сексуаль ная дисфун кция у мужчин	Галакторея, гинекомас тия, аменорея	Приапизм, усиление эрекции, эректильная дисфункция	

Общие нарушения и реакции в месте введения		Пирексия, боль, астения, повышенная утомляемость	Дискомфорт в грудной клетке, жажда	Ощущение жара	
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение массы тела, увеличение массы тела	Удлинение интервала QT на ЭКГ, отклонение от нормы биохимических показателей функции печени	Повышенный уровень лактатдегидрогеназы в крови	

В краткосрочных и долгосрочных клинических исследованиях зипрасидона у пациентов с шизофренией и манией при биполярном расстройстве тонико-клонические судорожные приступы и артериальная гипотензия возникали нечасто, менее чем у 1 % пациентов, получавших зипрасидон.

Зипрасидон может вызывать дозозависимое удлинение интервала QT от легкой до умеренной степени (см. раздел 5.1). В клинических исследованиях у пациентов с шизофренией по данным ЭКГ удлинение интервала QT на 30–60 мсек наблюдалось у 12,3 % (976/7941) пациентов, получавших зипрасидон, и у 7,5 % (73/975) пациентов, получавших плацебо. Удлинение на > 60 мсек наблюдалось у 1,6 % (128/7941) пациентов, получавших зипрасидон и у 1,2 % (12/975) пациентов, получавших плацебо соответственно. Частота случаев удлинения интервала QTc более 500 мсек составляла 3 случая на 3266 (0,1 %) пациентов, получавших зипрасидон, и 1 случай на 538 (0,2 %) пациентов, получавших плацебо. Сопоставимые данные были получены в клинических исследованиях с участием пациентов с манией при биполярном расстройстве.

В клинических исследованиях длительной поддерживающей терапии у пациентов с шизофренией, получавших зипрасидон, наблюдалось нерегулярное повышение уровня пролактина, однако у большинства пациентов показатели вернулись в пределы нормального диапазона без прекращения терапии. Кроме того, потенциальные клинические проявления (например, гинекомастия и увеличение молочных желез) были редкими.

Прочие особые популяции

Дети

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с биполярным расстройством в возрасте 10–17 лет наиболее частыми нежелательными реакциями (частота развития > 10 %) были седативный эффект, сонливость, головная боль, повышенная утомляемость, тошнота, головокружение, рвота, снижение аппетита, экстрапирамидные расстройства. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с шизофренией в возрасте 13–17 лет наиболее частыми нежелательными реакциями (с частотой развития > 10 %) были сонливость и экстрапирамидное расстройство. Профиль безопасности Зипрасидона у педиатрических пациентов был, в целом, сопоставим с профилем взрослых пациентов.

В клинических исследованиях, которые проводились на педиатрической популяции наблюдалась высокая частота развития седативного действия и сонливости.

В клинических исследованиях с участием пациентов детского возраста с биполярным расстройством и шизофренией, прием Зипрасидона был ассоциирован с дозозависимым удлинением интервала QT от легкой до умеренной степени тяжести аналогичным наблюдаемому во взрослой популяции. О случаях тонико-клонических судорог и гипотензии в плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием детей с биполярным расстройством не сообщалось.

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

Телефон: +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

Имеются лишь ограниченные данные о случаях передозировки зипрасидона.

Симптомы

Самая большая подтвержденная разовая доза зипрасидона, принятая внутрь, составляла 12 800 мг. В этом случае наблюдалось развитие экстрапирамидной симптоматики и удлинение интервала QT/QTc до 446 мсек (без последующих осложнений со стороны сердца). В целом, наиболее часто наблюдаемыми симптомами после передозировки являются экстрапирамидные симптомы, сонливость, тремор и тревога.

Возможное притупление болевой чувствительности, появление судорожных приступов или дистонических реакций в области головы и шеи после передозировки может создать риск аспирации рвотных масс при индуцированной рвоте. Мониторинг сердечно-сосудистой системы должен быть начат незамедлительно и должен включать непрерывный электрокардиографический мониторинг для выявления возможных аритмий.

Лечение

Специфического антидота для зипрасидона не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; производные индола.

Код АТХ: N05AE04.

Механизм действия

Зипрасидон обладает высоким сродством к дофаминовым рецепторам типа 2 (D_2) и существенно более высоким сродством к серотониновым рецепторам типа 2_A ($5HT_{2A}$). По результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) 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 также взаимодействует с серотониновыми рецепторами $5HT_{2C}$, $5HT_{1D}$ и $5HT_{1A}$, причем его сродство к этим рецепторам равно его сродству к рецептору D_2 или превышает его. Зипрасидон обладает умеренным сродством к нейрональным транспортерам серотонина и норадреналина. Зипрасидон демонстрирует умеренное сродство к гистаминовым рецепторам $H(1)$ и

альфа(1). Зипрасидон демонстрирует незначительное средство к мускариновым рецепторам M(1).

Показано, что зипрасидон является антагонистом как серотониновых рецепторов типа 2_A (5HT_{2A}), так и дофаминовых рецепторов типа 2 (D₂). Предполагается, что терапевтический эффект препарата частично опосредован этим комбинированным антагонистическим действием. Зипрасидон также является мощным антагонистом рецепторов 5HT_{2C} и 5HT_{1D}, мощным агонистом рецептора 5HT_{1A} и ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина нейронами.

Фармакодинамические эффекты

В ходе 52-недельного клинического исследования была продемонстрирована эффективность применения зипрасидона в качестве средства поддерживающей терапии у пациентов с шизофренией, ответивших на стартовую терапию препаратом. Было продемонстрировано улучшение как продуктивной, так и негативной симптоматики; зависимости между дозой и эффектом выявлено не было.

Частота случаев увеличения массы тела – нежелательного явления, отмечавшегося в краткосрочных (4–6 недель) исследованиях с участием пациентов с шизофренией, в группе зипрасидона была сопоставимой с группой плацебо (0,4 % в обоих случаях). В одногодичных плацебо-контролируемых исследованиях медиана снижения массы тела у пациентов, получавших зипрасидон составила 1–3 кг, а в группе плацебо - 3 кг.

В двойном слепом сравнительном клиническом исследовании, с участием пациентов с шизофренией, значимых изменений метаболических параметров относительно исходного уровня, включая массу тела, уровень инсулина натощак, общего холестерина и триглицеридов, а также индекс резистентности к инсулину на фоне применения зипрасидона не наблюдалось.

В наблюдательном (период наблюдения 1 год) рандомизированном пострегистрационном исследовании с участием пациентов с шизофренией не было выявлено различий в уровне общей смертности, не связанной с суицидом в группах зипрасидона и оланзапина. Также не было выявлено различий в смертности от всех причин, смертности в результате суицида, смертности в результате внезапной сердечной смерти между данными группами пациентов, хотя в группе зипрасидона наблюдалась статистически недостоверно более высокая смертность от сердечно-сосудистых причин. В группе зипрасидона также наблюдалась

статистически значимо более высокая частота госпитализаций по любой причине, в основном из-за различий в количестве госпитализаций в психиатрические учреждения.

Эффективность применения ziprasидона у взрослых пациентов с манией при биполярном расстройстве, была показана в двух двойных слепых плацебо-контролируемых 3-недельных исследованиях, а также в одном двойном слепом 12-недельном исследовании в котором эффективность zipрасидона сравнивалась с галоперидолом и плацебо. В данные исследования были включены пациенты с биполярным аффективным расстройством I типа соответствующим критериями DSM-IV с острыми смешанными или маниакальными эпизодами, сопровождающимися или не сопровождающимися психотической симптоматикой.

На этапе включения в исследования психотическая симптоматика отмечалась у 49,7 %, 34,7 % или 34,9 % пациентов. В 3х недельных исследованиях на фоне терапии zipрасидоном (40–80 мг 2 р./сут., средняя суточная доза 120 мг) было показано статистически значимое улучшение состояния пациентов оцениваемое как по шкале MRS, так и по шкале CGI-S в сравнении с группой плацебо к концу периода наблюдения. В ходе 12-недельного исследования в группе пациентов, принимавших галоперидол (средняя суточная доза 16 мг) наблюдалось значительно большее снижение баллов по шкале MRS по сравнению с пациентами, принимавшими zipрасидон (средняя суточная доза 121 мг). В группе пациентов, принимавших zipрасидон с 3-й по 12-ю неделю терапии количество пациентов, у которых наблюдался устойчивый ответ на проводимое лечение, было сопоставимо с группой галоперидола.

Профиль безопасности применения zipрасидона оценивался в клинических исследованиях с многократным введением препарата с участием 237 пациентов с биполярным расстройством в возрасте от 10 до 17 лет; 31 ребенок с биполярным расстройством I типа получали пероральный zipрасидон в течение не менее 180 дней.

В 4-недельном исследовании с участием педиатрических пациентов (10–17 лет) с биполярной манией не было выявлено различий по массе тела в уровнях глюкозы натощак, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или триглицеридов между пациентами в группах zipрасидона и плацебо.

Эффективность применения ziprasидона у педиатрических пациентов, соответствовавших критериям DSM-5 мании или смешанного состояния при биполярном расстройстве I типа на этапе включения изучалась в постмаркетинговом исследовании ($n = 171$ [выборка для оценки безопасности]; $n = 168$ [выборка пациентов, получивших препарат]). В данном исследовании сравнивались группа пациентов, принимавших zipрасидон в суточной дозе, рассчитанной в зависимости от массы тела ($80\text{--}160$ мг/день [$40\text{--}80$ мг два раза в сутки] для пациентов с массой тела ≥ 45 кг; $40\text{--}80$ мг/день [$20\text{--}40$ мг два раза в сутки] для пациентов с массой тела < 45 кг) и группа плацебо в течение 4-недельного периода наблюдения. Было выявлено, что к 4-й недели периода наблюдения zipрасидон превосходил плацебо по изменению общего балла Y-MRS относительно исходного уровня. Значимых изменений массы тела, уровня глюкозы натощак, общего холестерина, ЛПНП или уровня триглицеридов между исследуемыми группами выявлено не было.

Долгосрочных двойных слепых клинических исследований эффективности и переносимости применения zipрасидона у детей и подростков не проводилось.

Долгосрочных клинических исследований эффективности zipрасидона у детей не проводилось в профилактике рецидивов маниакально-депрессивных симптомов.

Шестинедельное плацебо-контролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости применения zipрасидона у педиатрических пациентов (в возрасте 13–17 лет) с шизофренией было прекращено спонсором досрочно ввиду недостаточной эффективности zipрасидона в данном исследовании.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема нескольких доз zipрасидона с пищей пиковые концентрации в сыворотке крови обычно наблюдались через 6–8 часов после получения дозы. Абсолютная биодоступность дозы 20 мг при приеме с пищей составляет 60 %. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что биодоступность zipрасидона повышается до 100 % в присутствии пищи. Поэтому рекомендовано принимать zipрасидон вместе с пищей.

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

Средний конечный период полувыведения зипрасидона после перорального приема составляет 6,6 часа. Равновесная концентрация достигается в течение 1–3 дней. Среднее значение клиренса зипрасидона при внутривенном введении составляет 5 мл/мин/кг. Примерно 20 % дозы выводится с мочой и примерно 66 % – с калом.

У пациентов, принимающих препарат с пищей, зипрасидон демонстрирует линейную кинетику в терапевтическом диапазоне доз 40–80 мг два раза в сутки.

Зипрасидон экстенсивно метаболизируется после перорального приема, и лишь небольшое количество выводится с мочой (< 1 %) или с калом (< 4 %) в неизменном виде. Клиренс зипрасидона протекает посредством преимущественно трех метаболических путей, в которых образуется четыре основных циркулирующих метаболита: сульфоксид бензизотиазолпиперазина (БИТП), сульфон БИТП, сульфоксид зипрасидона и S-метилдигидрозипрасидон. Доля зипрасидона в неизменном виде составляет около 44 % от общего содержания вещества и его метаболитов в сыворотке крови.

Зипрасидон главным образом метаболизируется двумя путями: восстановление и метилирование с образованием S-метилдигидрозипрасидона, на долю которых приходится около двух третей метаболизма, и окислительный метаболизм, составляющий оставшуюся треть. Исследования *in vitro* с использованием субклеточных фракций печени человека показывают, что S-метилдигидрозипрасидон образуется в два этапа. Эти исследования показали, что первый этап опосредован главным образом химическим восстановлением за счет глутатиона, а также ферментативным восстановлением за счет альдегидоксидазы. Вторым этапом является метилирование тиолметилтрансферазой. В исследованиях *in vitro* было показано, что CYP3A4 является основным изоферментом цитохрома P450, который катализирует окислительный метаболизм зипрасидона с возможным несущественным участием CYP1A2.

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

Особые группы пациентов

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

Пациенты с почечной недостаточностью

В подтверждение того факта, что почечный клиренс играет очень незначительную роль в общем клиренсе, при приеме зипрасидона пациентами с различной степенью почечной недостаточности не наблюдалось прогрессивного повышения воздействия зипрасидона. Уровень воздействия у пациентов с легким (клиренс креатинина 30–60 мл/мин), умеренным (клиренс креатинина 10–29 мл/мин) и тяжелым (требующим проведения диализа) нарушением функции почек составлял 146 %, 87 % и 75 % от уровня воздействия у здоровых пациентов (клиренс креатинина > 70 мл/мин) при приеме пероральных доз 20 мг 2 р/сут в течение семи дней. Факт повышения у этих пациентов концентрации метаболитов в сыворотке крови не установлен.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При вызванном циррозом нарушении функции печени (классы А или В по шкале Чайлда-Пью) от легкой до умеренной степени концентрации зипрасидона в сыворотке крови после перорального приема были на 30 % выше, а конечный период полувыведения был приблизительно на 2 часа длиннее, чем у здоровых пациентов. Влияние нарушения функции печени на концентрацию метаболитов в сыворотке крови неизвестно.

Дети

В фармакокинетике зипрасидона не наблюдалось никаких клинически значимых различий по возрастному или половому признаку. Фармакокинетика зипрасидона у пациентов детского возраста от 10 до 17 лет была аналогичной фармакокинетике у взрослых после корректировки дозы препарата по массе тела.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные, полученные в ходе доклинических исследований безопасности, основанные на стандартных исследованиях фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, не выявили особой опасности для человека. В исследованиях влияния на репродуктивную систему у крыс и кроликов зипрасидон не продемонстрировал какой-либо тератогенности. Нежелательные эффекты в отношении репродуктивной функции и снижение массы тела детенышей наблюдались при дозах, вызывающих токсичность материнского организма, в том числе снижение прибавки массы тела. Увеличение перинатальной смертности и задержка функционального развития потомства

происходили при концентрациях в материнской плазме крови, которые при экстраполяции были схожими с максимальными концентрациями в организме человека при применении терапевтических доз.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

крахмал кукурузный прежелатинизированный

магния стеарат

Зелдокс, 20 мг, капсулы

Корпус капсулы:

титана диоксид

желатин

Крышечка капсулы:

титана диоксид

индигокармин

желатин

Зелдокс, 40 мг, капсулы

Корпус капсулы:

титана диоксид

индигокармин

желатин

Крышечка капсулы:

титана диоксид

индигокармин

желатин

Зелдокс, 60 мг, капсулы

Корпус капсулы:

титана диоксид

желатин

Крышечка капсулы:

титана диоксид

желатин

Зелдокс, 80 мг, капсулы

Корпус капсулы:

титана диоксид

желатин

Крышечка капсулы:

титана диоксид

индигокармин

желатин

Чернила (Tek SW-9008): шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

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

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

Viatri 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

ЛП-№(003752)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 21.11.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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