

[Инструкция Зелдокс капсулы твердые по 40 мг №28 \(14x2\)](#)

ВНИМАНИЕ! Вся информация взята из открытых источников и предоставляется исключительно в ознакомительных целях.

Зелдокс капсулы твердые по 40 мг №28 (14x2)



Действующее вещество: Зипразидон

Лекарственная форма: Капсулы

Фармакотерапевтическая группа: Антипсихотические средства. Производные индола.

Состав

действующее вещество: зипразидон;

- 1 капсула содержит 45,30 мг зипразидону гидрохлорида моногидрата, что эквивалентно 40 мг зипразидону;
- 1 капсула содержит 67,95 мг зипразидону гидрохлорида моногидрата, что эквивалентно 60 мг зипразидону;
- 1 капсула содержит 90,60 мг зипразидону гидрохлорида моногидрата, что эквивалентно 80 мг зипразидону;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; крахмал кукурузный прежелатинизированный;

магния стеарат; *желатиновая оболочка:* титана диоксид (E 171), натрия додецилсульфат, индиготин (E 132) (для капсул по 40 мг и 80 мг), желатин; *черные чернила:* шеллак, этанол безводный, спирт изопропиловый, спирт н-бутиловый, пропиленгликоль, вода очищенная, аммония гидроксид, калия гидроксид, железа оксид черный (E 172).

Лекарственная форма

Капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства:

- капсулы по 40 мг: твердые желатиновые капсулы, что плотно закрываются, размер № 4, синего цвета, с маркировкой черными чернилами «Pfizer» и «ZDX 40»;
- капсулы по 60 мг: твердые желатиновые капсулы, что плотно закрываются, размер № 3, белого цвета, с маркировкой черными чернилами «Pfizer» и «ZDX 60»;
- капсулы по 80 мг: твердые желатиновые капсулы, что плотно закрываются, размер № 2, синего и белого цвета, с маркировкой черными чернилами «Pfizer» и «ZDX 80».

Фармакотерапевтическая группа

Антипсихотические средства. Производные индола. Код АТХ N05A E04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Зипразидон имеет высокое сродство с дофаминовыми рецепторами типа 2 (D_2), но значительно более высокое сродство с серотониновыми рецепторами типа 2_A ($5HT_{2A}$). Позитронно-эмиссионная томография продемонстрировала, что через 12 часов после применения разовой дозы 40 мг блокирование серотониновых рецепторов типа 2_A было больше 80 %, а блокирование рецепторов D_2 – больше чем 50 %. Зипразидон также взаимодействует с серотониновыми рецепторами $5HT_{2C}$, $5HT_{1D}$ и $5HT_{1A}$. Сродство препарата с этими рецепторами равна или даже больше, чем его сродство к рецепторам D_2 . Зипразидон имеет умеренное сродство с нейронными транспортерами серотонина и норадреналина, а также демонстрирует умеренное сродство с гистаминовыми $H(1)$ и альфа(1)-рецепторами. Родство зипразидону с мускариновыми $M(1)$ рецепторами является незначущим.

Было продемонстрировано, что зипразидон выступает как антагонист серотониновых рецепторов типа 2_A ($5HT_{2A}$) и дофаминовых рецепторов 2 типа (D_2). В соответствии с предложенным механизмом, антипсихотический эффект препарата частично обусловлен этой комбинацией антагонистических воздействий. Зипразидон также выступает мощным антагонистом рецепторов $5HT_{2C}$ и $5HT_{1D}$, мощным агонистом рецепторов $5HT_{1A}$ и подавляет обратный захват нейронами норадреналина и серотонина.

Клинические испытания.

Шизофрения. В ходе исследования продолжительностью 52 нед зипразидон продемонстрировал эффективность в отношении поддержания клинического улучшения в течение продолжения терапии у пациентов, которые продемонстрировали ответ на лечение в начале курса. Не было отмечено четкой зависимости между дозой и выраженностью ответа в различных группах применения зипразидону. В этом исследовании принимали участие пациенты как с положительной, так и с негативной симптоматикой. Эффективность зипразидону была продемонстрирована в обоих вариантах.

Частота развития увеличения массы тела, о котором сообщалось как о побочной реакции во время краткосрочных (продолжительностью 4-6 недель) исследований лечения шизофрении, была низкой и не отличалась в группах применения зипразидону и плацебо (в каждой из групп частота составляла 0,4 %). В плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 1 год медиана потери массы тела составляла 1-3 кг у пациентов, которые применяли зипразидон, и 3 кг у пациентов, которые применяли плацебо.

В ходе двойного слепого сравнительного исследования лечения шизофрении определяли следующие показатели метаболизма, как масса тела, уровень инсулина натощак, уровень общего холестерина и триглицеридов, а также индекс резистентности к инсулину. У пациентов, которые применяли зипразидон, не наблюдалось значительных отклонений от исходного уровня по одному из этих параметров обмена веществ.

- Результаты крупного постмаркетингового исследования безопасности. Рандомизированное проспективное исследование с участием 18239 пациентов с шизофренией, которое включало период контрольного наблюдения продолжительностью 1 год, проводили с целью установления наличия связи между воздействием зипразидону на продолжительность интервала QTc и повышенным риском летального исхода, не связанного с суицидом. Это исследование проводили в условиях обычной клинической практики; результаты исследования продемонстрировали отсутствие разницы в частоте развития летального исхода, не связанного с суицидом, между группами лечения зипразидоном и оланзапином (первичная конечная точка). Это исследование также

продемонстрировало отсутствие разницы между группами в отношении вторичных конечных точек (общей летальности, летальности в результате суицида и летальности вследствие внезапного летального исхода). В то же время в группе лечения zipразидоном наблюдалась незначительно численно высшее количество летальных исходов в результате сердечно-сосудистых нарушений. Также в группе лечения zipразидоном наблюдали статистически достоверно большую частоту госпитализации по всем причинам, преимущественно за счет роста частоты госпитализации за психиатрическими показаниями.

Биполярная мания. Эффективность zipразидону для взрослых пациентов с манией была установлена в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 3 недели, в которых сравнивали zipразидон и плацебо, и в одном двойном слепом исследовании продолжительностью 12 недель, где zipразидон сравнивали с галоперидолом и плацебо. В этих исследованиях принимали участие около 850 пациентов, которые соответствовали критериям DSM-IV для биполярного расстройства I типа с острыми маниакальными или смешанными эпизодами и наличием или отсутствием психотических проявлений. В этих исследованиях психотические проявления на исходном уровне наблюдались в 49,7 %, 34,7 % или 34,9 % случаев. Эффективность препарата оценивали с применением Шкалы оценки мании (Mania Rating Scale; MRS). Шкала глобальной клинической оценки по степени тяжести (Clinical Global Impression-Severity; CGI-S) в этих исследованиях использовали как комбинированную первичную или основную вторичную переменную эффективности. Лечение zipразидоном (40-80 мг дважды в день, средняя суточная доза 120 мг) приводило к статистически достоверному значимо большего (по сравнению с плацебо) улучшению индексов MRS и CGI-S при оценке во время заключительного визита (3 недели). В ходе исследования продолжительностью 12 недель лечения галоперидолом (средняя суточная доза 16 мг) приводило к значимо большему снижению индексов MRS сравнению с таковым при лечении zipразидоном (средняя суточная доза 121 мг). Было продемонстрировано, что эффективность zipразидону и галоперидола сопоставимо по части пациентов, у которых ответ на лечение сохранялся в период с 3 по 12 неделю лечения.

Эффективность zipразидону для лечения биполярного расстройства I типа у детей в возрасте от 10 до 17 лет оценивалась в ходе одного плацебо-контролируемого исследования длительностью 4 недели (n = 237) с участием стационарных или амбулаторных пациентов, которые соответствовали критериям DSM-IV для маниакальных или смешанных эпизодов биполярного расстройства I типа с психотическими проявлениями или без них, и на исходном уровне получили индекс Y-MRS на уровне ≥ 17 баллов. Во время этого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования курс лечения сменными дозами zipразидону перорально (80-160 мг/сутки за 2 приема по 40-80 мг дважды в день для пациентов с массой тела ≥ 45 кг и 40-80 мг/сутки за 2 приема по 20-40 мг дважды в день для пациентов с массой тела < 45 кг) сравнивали с лечением плацебо. В первый день применяли разовую дозу 20 мг zipразидону, в дальнейшем повышали дозу в течение 1-2 недель, разделяя ее на 2 приема и ориентируясь на диапазон 120-160 мг/сутки (для пациентов с массой тела ≥ 45 кг) или 60-80 мг/сутки (для пациентов с массой тела < 45 кг). Было разрешено применять асимметричную схему дозирования: утренние дозы были на 20 или 40 мг меньше вечерние. Zipразидон был эффективнее плацебо по показателю изменения общего индекса Y-MRS от исходного уровня до недели 4. В ходе этого клинического исследования средние суточные дозы составляли 119 мг для пациентов с массой тела ≥ 45 кг и 69 мг для пациентов с массой < 45 кг.

Безопасность zipразидону оценивали у 267 детей в возрасте от 10 до 17 лет, которые принимали участие в клинических исследованиях биполярной мании с многократным применением препарата. Суммарно 82 ребенка с биполярным расстройством I типа

применяли zipразидон перорально в течение минимум 180 дней.

В ходе исследования продолжительностью 4 недели с участием детей в возрасте от 10 до 17 лет с биполярной манией между пациентами из групп лечения zipразидоном и плацебо не наблюдалось различий с точки зрения среднего изменения от исходного уровня таких показателей, как масса тела, уровень глюкозы натощак, уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП или триглицеридов.

Длительных двойных слепых клинических исследований эффективности и переносимости zipразидону с участием детей не проводилось.

Длительных клинических исследований эффективности применения zipразидону для профилактики рецидивов симптоматики мании/депрессии не проводилось.

Фармакокинетика.

Всасывания. Пиковая концентрация zipразидону в сыворотке крови обычно достигается через 6-8 часов после перорального применения многократных доз zipразидону с пищей. Абсолютная биодоступность разовой дозы 20 мг после приема пищи составляет 60 %. Исследования фармакокинетики показали, что в присутствии пищи биодоступность zipразидону может расти даже до 100 %. Таким образом, препарат рекомендуется принимать одновременно с пищей.

Распределение. Объем распределения составляет приблизительно 1,1 л/кг. Zipразидон связывается с белками в сыворотке крови более чем на 99 %.

Биотрансформация и выведение. Среднее время полувыведения zipразидону после перорального применения составляет 6,6 часа. Равновесное состояние достигается в пределах 1-3 дней от начала лечения. Средний клиренс zipразидону при внутривенном применении составляет 5 мл/мин/кг. Примерно 20 % дозы выводится с мочой, а примерно 66 % препарата выделяется из организма с калом.

Фармакокинетика zipразидону имеет линейный характер в диапазоне доз от 40 до 80 мг дважды в сутки после еды.

После перорального применения zipразидон экстенсивно метаболизируется. Неизмененный препарат выделяется в очень небольших количествах с мочой (< 1 %) и калом (< 4 %). Элиминация zipразидону осуществляется преимущественно за счет трех предполагаемых метаболических путей, при этом образуются 4 основные циркулирующие метаболиты: бензизотиазолу пиперазина сульфоксид, бензизотиазолу пиперазина сульфон, zipразидону сульфоксид и S-метил-дигидроzipразидон. Неизмененный zipразидон составляет примерно 44 % от общего количества производных препарата в сыворотке крови.

Zipразидон прежде всего метаболизируется двумя путями: за счет восстановления и метилирования с образованием S-метил-дигидроzipразидону, что отвечает примерно за две трети метаболизма, а также за счет окисления, что обеспечивает одну треть, что осталась. Результаты исследований *in vitro*, в которых использовались субклеточные фракции печени человека, указывают, что S-метил-дигидроzipразидон образуется в 2 этапа. В этих исследованиях продемонстрировано, что первый этап обеспечивается прежде всего химическим восстановлением глутатионом, а также ферментативным восстановлением с помощью альдегидоксидазы. На втором этапе происходит метилирование с помощью тиолметилтрансферазы. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что CYP3A4 является основным цитохромом P450, который катализирует окисление zipразидону с потенциально

меньшим участием CYP1A2.

Во время исследований *in vitro* зипразидон, S-метил-дигидрозипразидон и зипразидону сульфоксид демонстрируют общие свойства, которые могут вызывать удлинение интервала QTc. S-метил-дигидрозипразидон преимущественно выводится с калом путем билиарной экскреции. Незначительную роль в метаболизме этого соединения играют метаболические превращения под действием CYP3A4. Зипразидону сульфоксид выводится преимущественно почками, вторичным путем выведения являются метаболические превращения под действием CYP3A4.

Особые группы пациентов. Фармакокинетический скрининг пациентов не выявил никаких значительных отличий фармакокинетики препарата у курильщиков и лиц, которые не курят.

Не было выявлено значительных различий в фармакокинетике зипразидону зависимости от возраста или пола пациентов. Фармакокинетика зипразидону у детей в возрасте от 10 до 17 лет была подобна фармакокинетике у взрослых после внесения поправок на различия в массе тела. При применении зипразидону пациентам с нарушением функций почек различной степени тяжести не наблюдали прогрессирующего роста экспозиции зипразидону. Эти наблюдения совпадают с тем фактом, что почечный клиренс играет очень незначительную роль в общем клиренсе препарата. После перорального приема 20 мг препарата дважды в день в течение 7 дней уровни экспозиции у пациентов с нарушениями легкой (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), умеренной (10-29 мл/мин) и тяжелой (имеется потребность в диализе) ступеней составляли соответственно 146 %, 87 % и 75 % уровня экспозиции у здоровых добровольцев (клиренс креатинина >70 мл/мин). Пока неизвестно, росла у таких пациентов концентрация метаболитов в сыворотке крови.

У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлда-Пью) вследствие цирроза концентрация препарата в сыворотке крови после перорального применения росла на 30 % по сравнению с таковой у здоровых добровольцев, а период полувыведения увеличился примерно на 2 часа. Влияние нарушений функции печени на концентрацию метаболитов в сыворотке крови неизвестен.

Показания

Зипразидон показан для лечения шизофрении у взрослых.

Зипразидон показан для лечения маниакальных или смешанных эпизодов средней степени тяжести у пациентов с биполярным расстройством (профилактика эпизодов биполярного расстройства не устанавливалась, см. раздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания

- Установленная гиперчувствительность к зипразидону или к любой из вспомогательных веществ.
- Установлено удлинение интервала QT.
- Синдром врожденного удлинения интервала QT.
- Недавно перенесенный острый инфаркт миокарда.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Аритмии, при применении антиаритмических препаратов классов IA и III.
- Одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT. К таким препаратам относятся, в частности, антиаритмические препараты классов IA и III, триоксид мышьяка, галофантрин, левометадилу ацетат, мезоридазин, тиоридазин,

пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрону мезилат, мефлохин, сертиндол или цизаприд (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), дофетилид, соталол, хинидин, хлорпромазин, дроперидол, пентамидин, пробукол или такролимус.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакокинетических и фармакодинамических исследований взаимного влияния зипразидону и других препаратов, удлиняющих продолжительность интервала QT, не проводили. Аддитивный эффект таких препаратов и зипразидону исключить нельзя. Поэтому зипразидон не следует назначать одновременно с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT (антиаритмические препараты классов IA и III, триоксид мышьяка, галофантрин, левометадилу ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрону мезилат, мефлохин, сертиндол или цизаприд (см. раздел «Противопоказания»).

Лекарственные средства, влияющие на ЦНС/алкоголь. Учитывая основные эффекты зипразидону, следует быть осторожными при сочетании зипразидону с другими препаратами, влияющими на центральную нервную систему, и с алкоголем.

Влияние зипразидону на другие лекарственные средства.

Исследования *in vivo* с декстрометорфаном продемонстрировало незначительное угнетение CYP2D6 при концентрациях в плазме на 50 % ниже значений, которые наблюдаются после применения 40 мг зипразидону дважды в день. Данные исследований *in vitro* указывают на то, что зипразидон может быть слабым ингибитором CYP2D6 и CYP3A4. Однако маловероятно, что зипразидон будет проявлять клинически значимое влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, метаболизм которых осуществляется за счет этих изоформ цитохрома P450.

Пероральные контрацептивы. Применение зипразидону приводило к незначительным изменениям в фармакокинетики эстрогеновых (этинилэстрадиол, что является субстратом CYP3A4) или прогестероновых компонентов.

Литий. Одновременное применение зипразидону не влияло на фармакокинетику лития. Поскольку зипразидон и литий связывают с изменениями проводимости сердца, комбинирование этих средств может создавать риск фармакодинамических взаимодействий, включая аритмии. Вместе с тем во время контролируемых клинических исследованиях одновременное применение зипразидону и лития не сопровождалось повышением клинического риска по сравнению с использованием лития в качестве монотерапии.

Данные относительно одновременного применения с карбамазепином (стабилизатор настроения) ограничены.

Фармакокинетические взаимодействия зипразидону с вальпроатом маловероятны из-за отсутствия общих метаболических путей для этих препаратов. В исследовании одновременного применения зипразидону и вальпроата было продемонстрировано, что средняя концентрация вальпроата оставалась в пределах терапевтического диапазона по сравнению с таковой при одновременном применении вальпроата и плацебо.

Влияние других лекарственных средств на зипразидон.

Кетоконазол (ингибитор CYP3A4) в дозе 400 мг/сут повышал концентрацию зипразидону в сыворотке крови < 40 %. Концентрации S-метил-дигидрозипразидону и зипразидону сульфоксида в момент прогнозируемого T_{max} для зипразидону были увеличены на 55 % и 8 % соответственно. Дополнительного удлинения продолжительности интервала QTc не наблюдалось. Изменения в фармакокинетике в связи с одновременным применением мощных ингибиторов CYP3A4 вряд ли будут иметь клинически важное значение, поэтому подбор дозы не нужен. Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что зипразидон выступает субстратом P-гликопротеина. Значение этого факта *in vivo* неизвестно. В то же время, комбинированное применение с такими известными ингибиторами P-гликопротеина, как верапамил, макролидные антибиотики, хинидин, итраконазол и ритонавир может приводить к повышению концентрации зипразидону в плазме крови. Одновременное применение с такими индукторами P-гликопротеина, как рифампин и препараты зверобоя, может привести к снижению концентрации зипразидону. Этот момент следует учитывать при рассмотрении возможности комбинированного применения.

Терапия карбамазепином в дозе 200 мг дважды в день в течение 21 дня приводило к снижению экспозиции зипразидону примерно на 35 %.

Антациды. Многократное применение алюминия - и магнийсодержащих антацидов или циметидина не приводило к клинически значимого влияния на фармакокинетику зипразидону при его применении после еды.

Серотонинергические лекарственные средства. В отдельных случаях сообщалось о развитии серотонинового синдрома, связанного по времени с применением зипразидону в комбинации с другими серотонинергическими лекарственными средствами (например с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина) (см. раздел «Побочные реакции»). К проявлениям серотонинового синдрома могут включать спутанность сознания, возбуждение, лихорадка, повышенное потоотделение, атаксия, гиперрефлексия, миоклонические спазмы и диарея.

Связывание с белками плазмы. Зипразидон в значительной степени связывается с белками плазмы. На связывание зипразидону с белками плазмы *in vitro* не влияли варфарин или пропранолол (препараты, чрезвычайно активно связываются с белками плазмы); аналогично и зипразидон не изменял характеристик связывания этих двух препаратов с белками плазмы крови человека. Таким образом, потенциальные взаимодействия зипразидону с другими препаратами по механизму вытеснения являются маловероятными.

Исследования in vitro. Исследование ферментативного ингибирования *in vitro* с использованием микросом печени человека продемонстрировало, что зипразидон оказывает незначительное ингибирующее действие на CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, поэтому, вероятно, не будет влиять на метаболизм лекарственных средств, которые первично метаболизируются этими ферментами. Взаимодействия лекарственных препаратов и зипразидону вследствие замещения являются маловероятными.

Циметидин. Циметидин при применении в дозе 800 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней не влиял на фармакокинетику зипразидону.

Декстрометорфан. Результаты исследования с участием здоровых добровольцев, сопоставимы с результатами исследований *in vitro*, продемонстрировали, что зипразидон не влияет на метаболизм декстрометорфана, эталонного субстрата фермента CYP2D6, до его основного метаболита декстрорфану. Статистически значимого изменения соотношения декстрометорфан/декстрорфан в моче не наблюдалось.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами. Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с шизофренией, включенных в контролируемых клинических исследований, не обнаружил подтверждения наличия ни одного клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с бензтропином, пропранололом или лоразепамом.

Взаимодействие с продуктами питания. Абсолютная биодоступность препарата в дозе 20 мг при приеме с пищей составляет приблизительно 60 %. Всасывание зипразидону увеличивается вдвое при приеме вместе с пищей.

Особенности применения

С целью выявления пациентов, которым не рекомендовано применять зипразидон, перед назначением препарата следует собрать анамнез (включая оценку семейного анамнеза) и провести объективное обследование (см. раздел «Противопоказания»).

Интервал QT. Зипразидон вызывает зависимое от дозы удлинение продолжительности интервала QT легкой или умеренной тяжести (см. разделы «Побочные реакции» и «Фармакодинамика»).

Не следует одновременно применять зипразидон и препараты, которые удлиняют интервал QT (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Лечение пациентов с выраженной брадикардией требует осторожности. Нарушения баланса электролитов (гипокалиемия и гипомagneмия) повышают риск развития злокачественных аритмий. Такие нарушения следует нормализовать до начала применения зипразидону. До начала лечения пациентов со стабильными заболеваниями сердца следует рассмотреть возможность проведения ЭКГ-обследования.

При возникновении таких симптомов со стороны сердца, как усиленное сердцебиение, вертиго, синкопе или судороги, следует учитывать риск возникновения злокачественной аритмии и провести оценку состояния сердца, включая ЭКГ. Если продолжительность интервала QTc > 500 мс, применение препарата следует прекратить (см. раздел «Противопоказания»).

После выхода препарата на рынок сообщалось о возникновении редких эпизодов пируэтной тахикардии у пациентов, которые применяют зипразидон и имеют многочисленные сопутствующие факторы риска.

Дети. Безопасность и эффективность применения зипразидону для лечения шизофрении у детей не оценивали.

Злокачественный нейролептический синдром. Злокачественный нейролептический синдром является редким, но потенциально летальным комплексом, сообщения о котором поступали ассоциирована с другими антипсихотическими лекарственными препаратами, в том числе с зипразидоном. Лечение злокачественного нейролептического синдрома должно включать немедленное прекращение применения всех антипсихотических лекарственных средств.

Поздняя дискинезия. После длительного применения зипразидону потенциально может возникать поздняя дискинезия и другие поздние экстрапирамидные синдромы. Пациенты с биполярными расстройствами особенно склонны к возникновению симптомов этой категории. Частота возникновения возрастает с увеличением продолжительности лечения и с увеличением возраста пациентов. При возникновении симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность снижения дозы зипразидону или прекращения применения

препарата.

Судороги. Лечение пациентов с судорогами в анамнезе требует осторожности.

Особые группы пациентов. В общем проводить коррекцию дозы препарата в зависимости от возраста, пола, расы или наличия нарушения функции почек или печени не требуется.

Назначать зипразидон пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени следует с осторожностью, поскольку опыт лечения таких пациентов ограничен (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Лекарственные препараты, содержащие лактозу. Поскольку препарат содержит лактозу, его не следует применять пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа или синдромом нарушения всасывания глюкозы и галактозы.

Повышение риска нарушений мозгового кровообращения у пациентов с деменцией. В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований популяции пациентов с деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотических препаратов наблюдался рост примерно в 3 раза риска нарушений мозгового кровообращения. Механизм этого явления неизвестен. Нельзя исключить подобный рост рисков при применении других антипсихотических препаратов или в других популяциях пациентов. Зелдокс® следует с осторожностью применять пациентам с имеющимися факторами риска развития инсульта.

Рост летальности у пациентов пожилого возраста с деменцией. Данные двух крупных наблюдательных исследований продемонстрировали, что у пациентов пожилого возраста с деменцией, которые применяют антипсихотические препараты, незначительно повышается риск летального исхода по сравнению с таковым у пациентов, которые не применяют антипсихотические препараты. Пока данных недостаточно для окончательной оценки точного значения риска. Причины повышения такого риска неизвестны.

Зелдокс® не зарегистрирован для лечения нарушений поведения, связанных с деменцией.

Венозная тромбоземболия. При применении антипсихотических препаратов сообщалось о случаях развития венозной тромбоземболии. Поскольку у пациентов, которые применяют антипсихотические препараты, часто наблюдаются приобретенные факторы риска венозной тромбоземболии, необходимо выявить все возможные факторы риска до начала и во время применения зипразидону и принять профилактические меры.

Метаболические изменения. Применение атипичных антипсихотических лекарственных препаратов сопровождается метаболическими изменениями, что может повышать риски развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и мозгового кровообращения. Эти метаболические изменения включают гипергликемию, дислипидемию и увеличение массы тела. Тогда как все лекарственные средства этого класса имеют способность вызывать метаболические изменения, каждое лекарственное средство имеет собственный специфический профиль рисков.

Гипергликемия и сахарный диабет. Поступали сообщения о развитии гипергликемии и сахарного диабета, иногда – тяжелой степени, которые приводили к кетоацидозу, гиперосмолярной коме или летального исхода у пациентов, получавших лечение атипичными антипсихотическими препаратами. У пациентов, которые применяли Зелдокс®, было зарегистрировано несколько случаев гипергликемии или сахарного диабета. Хотя Зелдокс®

получала меньшее количество пациентов, неизвестно, будет ли этот более ограниченный опыт является единственной причиной незначительного количества таких сообщений. Оценка взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических лекарственных препаратов и отклонением уровня глюкозы осложняется возможностью повышенного фонового риска развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией и увеличением частоты развития сахарного диабета в общей популяции. Учитывая эти отягчающие факторы, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических лекарственных препаратов и побочными реакциями, связанными с гипергликемией, понятен не полностью. Невозможно дать точную оценку риска для связанных с гипергликемией побочных реакций у пациентов, которые применяют атипичные антипсихотические лекарственные препараты.

Пациентам с установленным сахарным диабетом, которые начали принимать атипичные антипсихотические препараты, следует проходить регулярные обследования по поводу ухудшения регуляции уровня глюкозы. Пациентам, которые начали принимать атипичные антипсихотические препараты, при наличии факторов риска развития сахарного диабета таких как ожирение, семейный анамнез диабета) следует определить уровень глюкозы в крови натощак в начале лечения и периодически повторять его на протяжении лечения. Всем пациентам, которые применяют атипичные антипсихотические лекарственные средства, следует осуществлять мониторинг относительно развития симптомов гипергликемии, включая полидипсию, полиурию, полифагию и слабость. Пациентам, у которых развиваются симптомы гипергликемии во время лечения атипичными антипсихотическими препаратами, следует провести анализ уровня глюкозы в крови натощак. В некоторых случаях гипергликемия исчезает после прекращения лечения атипичными антипсихотическими лекарственными средствами. Однако некоторым пациентам, несмотря на прекращение применения антипсихотических лекарственных средств, необходимо продолжать протидиабетичне лечения.

Ниже в таблицах 1-4 приведены объединенные данные краткосрочных плацебо-контролируемых исследований шизофрении и биполярного расстройства. В исследованиях с переменной дозой у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством все пациенты распределены на категории в зависимости от того, получали они низкой (20-40 мг 2 раза в сутки) или высокую (60-80 мг 2 раза в сутки) дозу на основании модальной суточной дозы пациента. В таблицах, в которых представлены изменения по категориям, процент (столбец %) рассчитан как $100 \times (n/N)$.

Таблица 1.

Среднее изменение уровня глюкозы относительно исходного значения краткосрочных (до 6 нед) плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой применения zipразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с шизофренией, мг/дл (N)*

Zipразидон						Плацебо
5 мг 2 р./сутки	20 мг 2 р./сутки	40 мг 2 р./сутки	60 мг 2 р./сутки	80 мг 2 р./сутки	100 мг 2 р./сутки	
• 1,1 (N = 45)	+2,4 (N = 179)	• 0,2 (N = 146)	• 0,5 (N = 119)	• 1,7 (N = 104)	+4,1 (N = 85)	+1,4 (N = 260)

* Произвольное измерения уровня глюкозы - условия забора образца (натощак/после приема пищи) неизвестны.

Таблица 2.

Анализ	Изменения уровней глюкозы* по категориям в краткосрочных (до 6 нед) плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой применения zipразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с шизофренией.	Группа лечения	N	n (%)
Глюкоза произвольно	От нормального до высокого (от < 100 мг/дл до ≥ 126 мг/дл)	Zipразидон	438	77 (17,6 %)
		Плацебо	169	26 (15,4 %)
	От предельного значения до высокого (≥ 100 мг/дл и < 126 мг/дл до ≥ 126 мг/дл)	Zipразидон	159	54 (34,0 %)
		Плацебо	66	22 (33,3 %)

* Произвольное измерения уровня глюкозы - условия забора образца (натощак/после приема пищи) неизвестны.

В долгосрочных (минимум 1 год) плацебо-контролируемых исследованиях с переменной дозой при шизофрении среднее изменение относительно исходного значения произвольно измеряемого уровня глюкозы при приеме zipразидону в дозе 20-40 мг 2 раза в сутки составляла -3,4 мг/дл (N = 122); в дозе 60-80 мг 2 раза в сутки - +1,3 мг/дл (N=10); для плацебо - +0,3 мг/дл (N = 71).

Таблица 3.

Среднее изменение уровня глюкозы (измеряемый натощак) относительно исходного значения краткосрочных (до 6 нед) плацебо-контролируемых исследованиях с переменной дозой применения zipразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с биполярным расстройством, мг/дл (N)

Zipразидон		Плацебо
Низкая доза: 20-40 мг 2 р./сутки	Высокая доза: 60-80 мг 2 р./сутки	
+0,1 (N = 206)	+1,6 (N = 166)	+1,4 (N = 287)

Таблица 4.

Изменения уровня глюкозы по категориям в краткосрочных (до 6 недель), плацебо-контролируемых исследованиях с переменной дозой применения zipразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с биполярным расстройством

Анализ	Изменение категории относительно исходного уровня (минимум 1 раз)	Группа лечения	N	n (%)
Глюкоза натощак	От нормального до высокого (от < 100 мг/дл до ≥ 126 мг/дл)	Zipразидон	272	5 (1,8 %)
		Плацебо	210	2 (1,0 %)
	От предельного значения до высокого (≥ 100 мг/дл и < 126 мг/дл до ≥ 126 мг/дл)	Zipразидон	79	12 (15,2 %)
		Плацебо	71	7 (9,9 %)

Дислипидемия. У пациентов, принимавших атипичные антипсихотические лекарственные средства наблюдались нежелательные изменения уровней липидов. Комбинированные данные краткосрочных плацебо-контролируемых исследований шизофрении и биполярного расстройства приведены в таблицах ниже.

Таблица 5.

Среднее изменение уровня липидов* относительно исходного значения краткосрочных (до 6 недель), плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой применения zipразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с шизофренией, мг/дл (N)

Анализ	Zipразидон						Плацебо
	5 мг 2 р./сутки	20 мг 2 р./сутки	40 мг 2 р./сутки	60 мг 2 р./сутки	80 мг 2 р./сутки	100 мг 2 р./сутки	
Триглицериды	• 12,9 (N = 45)	• 9,6 (N = 181)	• 17,3 (N = 146)	• 0,05 (N = 120)	• 16,0 (N = 104)	+0,8 (N = 85)	• 18,6 (N = 260)
Общий холестерин	• 3,6 (N = 45)	• 4,4 (N = 181)	• 8,2 (N = 147)	• 3,6 (N = 120)	• 10,0 (N = 104)	• 3,6 (N = 85)	• 4,7 (N = 261)

*Произвольное измерения уровня липидов - условия забора образца (натощак/после приема пищи) неизвестны.

Таблица 6.

Изменения уровней липидов* по категориям в краткосрочных (до 6 недель), плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой применения zipразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с шизофренией

Анализ	Изменение категории относительно исходного уровня (минимум 1 раз)	Группа лечения	N	n (%)
Триглицериды	Повышение на ≥ 50 мг/дл	Zipразидон	681	232 (34,1 %)
		Плацебо	260	53 (20,4 %)
	От нормального до высокого (< 150 мг/дл до ≥ 200 мг/дл)	Zipразидон	429	63 (14,7 %)
		Плацебо	152	12 (7,9 %)
	От предельного значения до высокого (≥ 150 мг/дл и < 200 мг/дл до ≥ 200 мг/дл)	Zipразидон	92	43 (46,7 %)
		Плацебо	41	12 (29,3 %)
Общий холестерин	Повышение на ≥ 40 мг/дл	Zipразидон	682	76 (11,1 %)
		Плацебо	261	26 (10,0 %)
	От нормального до высокого (< 200 мг/дл до ≥ 240 мг/дл)	Zipразидон	380	15 (3,9 %)
		Плацебо	145	0 (0,0 %)
	От предельного значения до высокого (от ≥ 200 мг/дл и < 240 мг/дл до ≥ 240 мг/дл)	Zipразидон	207	56 (27,1 %)
		Плацебо	82	22 (26,8 %)

*Произвольное измерения уровня липидов - условия забора образца (натощак/после приема пищи) неизвестны.

В долгосрочных (минимум 1 год) плацебо-контролируемых исследованиях с переменной дозой при шизофрении среднее изменение относительно исходного значения при произвольном измерении уровня триглицеридов при применении zipразидону в дозе 20-40 мг 2 раза в сутки составила +26,3 мг/дл (N = 15), в дозе 60-80 мг 2 раза в сутки - -39,3 мг/дл (N = 10), для плацебо - +12,9 мг/дл (N = 9). В долгосрочных (минимум 1 год), плацебо-контролируемых исследованиях с переменной дозой при шизофрении среднее изменение относительно исходного значения при произвольном измерении уровня общего холестерина при применении zipразидону в дозе 20-40 мг 2 раза в сутки составляла +2,5 мг/дл (N = 14), в дозе 60-80 мг 2 раза в сутки - -19,7 мг/дл (N = 10), для плацебо - -28,0 мг/дл (N = 9).

Таблица 7.

Среднее изменение уровня липидов относительно исходного значения краткосрочных (до 6 нед) плацебо-контролируемых исследованиях с переменной дозой зипразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с биполярным расстройством

Анализ	Среднее изменение относительно исходного уровня, мг/дл (N)		
	Зипразидон		Плацебо
	Низкая доза: 20-40 мг 2 р./сутки	Высокая доза: 60-80 мг 2 р./сутки	
Уровень триглицеридов натощак	+0,95 (N = 206)	• 3,5 (N = 165)	+8,6 (N = 286)
Уровень общего холестерина натощак	• 2,8 (N = 206)	• 3,4 (N = 165)	• 1,6 (N = 286)
Уровень холестерина ЛПНП натощак	• 3,0 (N = 201)	• 3,1 (N = 158)	• 1,97 (N = 270)
Уровень холестерина ЛПВП натощак	• 0,09 (N = 206)	+0,3 (N = 165)	• 0,9 (N = 286)

Таблица 8.

Изменения уровней липидов по категориям в краткосрочных (до 6 нед) плацебо-контролируемых исследованиях с переменной дозой зипразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с биполярным расстройством

Анализ	Изменение категории относительно исходного уровня (минимум 1 раз)	Группа лечения	N	n (%)
Уровень триглицеридов натощак	Повышение на ≥ 50 мг/дл	Зипразидон	371	66 (17,8 %)
		Плацебо	286	62 (21,7 %)
	От нормального до высокого (< 150 мг/дл до ≥ 200 мг/дл)	Зипразидон	225	15 (6,7 %)
		Плацебо	179	13 (7,3 %)
	От предельного значения до высокого (≥ 150 мг/дл и < 200 мг/дл до ≥ 200 мг/дл)	Зипразидон	58	16 (27,6 %)
		Плацебо	47	14 (29,8 %)
Уровень общего холестерина натощак	Повышение на ≥ 40 мг/дл	Зипразидон	371	30 (8,1 %)
		Плацебо	286	13 (4,5 %)
	От нормального до высокого (< 200 мг/дл до ≥ 240 мг/дл)	Зипразидон	204	5 (2,5 %)
		Плацебо	151	2 (1,3 %)
	От предельного значения до высокого (от ≥ 200 мг/дл и < 240 мг/дл до ≥ 240 мг/дл)	Зипразидон	106	10 (9,4 %)
		Плацебо	87	15 (17,2 %)
Уровень холестерина ЛПНП натощак	Повышение на ≥ 30 мг/дл	Зипразидон	359	39 (10,9 %)
		Плацебо	270	17 (6,3 %)
	От нормального до высокого (от < 100 мг/дл до ≥ 160 мг/дл)	Зипразидон	115	0 (0 %)
		Плацебо	89	1 (1,1 %)
	От предельного значения до высокого (≥ 100 мг/дл и < 160 мг/дл до ≥ 160 мг/дл)	Зипразидон	193	18 (9,3 %)
		Плацебо	141	14 (9,9 %)
Уровень ЛПВП натощак	От нормального уровня (≥ 40 мг/дл) до низкого (< 40 мг/дл)	Зипразидон	283	22 (7,8 %)
		Плацебо	220	24 (10,9 %)

Увеличение массы тела. При применении атипичных антипсихотических лекарственных средств наблюдалось увеличение массы тела. Рекомендуется проводить мониторинг массы

тела пациентов. Комбинированные данные краткосрочных плацебо-контролируемых исследований шизофрении и биполярного расстройства приведены в таблицах 9-10.

Таблица 9.

Среднее изменение массы тела в краткосрочных (до 6 нед) плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой zipразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с шизофренией

Zipразидон						Плацебо
5 мг 2 р./сутки	20 мг 2 р./сутки	40 мг 2 г./сутки	60 мг 2 р./сутки	80 мг 2 р./сутки	100 мг 2 р./сутки	
Среднее изменение массы (кг) относительно исходного значения (N)						
+0,3 (N = 40)	+1,0 (N = 167)	+1,0 (N = 135)	+0,7 (N = 109)	+1,1 (N = 97)	+0,9 (N = 74)	• 0,4 (227)
Часть пациентов с $\geq 7\%$ увеличением массы относительно исходного значения (N)						
0,0 % (N = 40)	9,0 % (N = 167)	10,4 % (N = 135)	7,3 % (N = 109)	15,5 % (N = 97)	10,8 % (N = 74)	4,0 % (N = 227)

В долгосрочных (минимум 1 год) плацебо-контролируемых исследованиях с переменной дозой при шизофрении среднее изменение относительно исходного значения массы тела при применении zipразидону в дозе 20-40 мг 2 раза в сутки составляла -2,3 кг (N = 124), в дозе 60-80 мг 2 раза в сутки +2,5 кг (N = 10), для плацебо - -2,9 кг (N = 72). В этих же исследованиях доля пациентов с $\geq 7\%$ увеличением массы тела относительно исходного значения для zipразидону в дозе 20-40 мг 2 раза в сутки составляла 5,6 % (N = 124), в дозе 60-80 мг 2 раза в сутки - 20,0 % (N = 10), для плацебо - 5,6 % (N = 72).

В долгосрочных (минимум 1 год) плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой при шизофрении среднее изменение относительно исходного значения массы тела при приеме zipразидону в дозе 20 мг 2 раза в сутки составляла -2,6 кг (N = 72), в дозе 40 мг 2 раза в сутки - -3,3 кг (N = 69), в дозе 80 мг 2 раза в сутки - -2,8 кг (N = 70), для плацебо - -3,8 кг (N = 70). В этих же исследованиях доля пациентов с $\geq 7\%$ увеличением массы тела относительно исходного значения при применении zipразидону в дозе 20 мг 2 раза в сутки составляла 5,6 % (N = 72), в дозе 40 мг 2 раза в сутки - 2,9 % (N = 69), в дозе 80 мг 2 раза в сутки - 5,7 % (N = 70), для плацебо - 2,9 % (N = 70).

Таблица 10.

Резюме изменения массы тела в краткосрочных (до 6 нед) плацебо-контролируемых исследованиях с переменной дозой применения zipразидону перорально как монотерапия взрослых пациентов с биполярным расстройством

Zipразидон		Плацебо
Низкая доза: 20-40 мг 2 р./сутки	Высокая доза*: 60-80 мг 2 р./сутки	
Среднее изменение массы (кг) относительно исходного значения (N)		
+0,4 (N = 295)	+0,4 (N = 388)	+0,1 (N = 451)
Часть пациентов с $\geq 7\%$ увеличением массы относительно исходного значения (N)		
2,4 % (N = 295)	4,4 % (N = 388)	1,8 % (N = 451)

* В группе высокой дозы было 2 пациента с общей модальной суточной дозой 200 мг и 1 пациент с общей модальной суточной дозой 100 мг.

Шизофрения. Часть пациентов, которые соответствовали критерию «увеличение массы тела на

3 7 %», сравнивали в 4 плацебо-контролируемых клинических исследованиях шизофрении продолжительностью 4 и 6 месяцев, проявляя статистически значимую высокую частоту увеличения массы тела при применении zipразидону (10 %) по сравнению с плацебо (4 %). У пациентов, получавших zipразидон наблюдалось среднее увеличение массы тела на 0,5 кг по сравнению с отсутствием изменения массы тела у пациентов, которые получали плацебо. В этих клинических исследованиях увеличение массы тела регистрировали как побочную реакцию у 0,4 % пациентов, получавших zipразидон, и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо. В течение долгосрочной терапии zipразидоном при проведении категоризации пациентов принимая за основу индекс массы тела было выявлено, что наибольшее среднее увеличение массы тела и наибольшая частота клинически значимого увеличения массы тела (> 7 % массы тела) наблюдались у пациентов с низким индексом массы тела (< 23) по сравнению с пациентами с нормальным показателем (23-27) или пациентами с избытком массы (> 27). Среднее увеличение массы тела у пациентов с низким индексом массы тела составило 1,4 кг, у пациентов с нормальным индексом массы тела изменения массы тела зарегистрировано не было, а у пациентов, которые были включены в программу с высоким индексом массы тела, средняя потеря массы тела составила 1,3 кг.

Биполярные расстройства. В течение плацебо-контролируемого исследования (продолжительностью 6 месяцев) поддержание биполярного расстройства у взрослых пациентов с применением zipразидону как дополнение к препаратам лития или вальпроата частота клинически значимого увеличения массы тела (≥ 7 % массы тела) в течение двойного слепого периода составила 5,6 % для групп применения zipразидону и плацебо, для которых было завершено в 6-месячный период наблюдения относительно развития рецидива. При интерпретации этих результатов следует принять во внимание, что только пациенты, которые достаточно нормально переносили применения zipразидону, были включены в двойную слепую фазу исследования, а во время открытой фазы исследования наблюдалась значительное количество случаев прекращения участия в исследовании.

Высыпания. В исследованиях до выхода препарата на рынок примерно у 5% пациентов появились высыпания и/или крапивница, причем в каждом шестом случае это привело к прекращению участия в исследовании. Появление высыпания была связана с дозой zipразидону, хотя эти результаты также можно объяснить более длительным временем воздействия при применении высокой дозы препарата. У нескольких пациентов с высыпаниями наблюдались симптомы сопутствующего системного заболевания, например, повышение количества лейкоцитов. Состояние большинства пациентов быстро улучшалось при дополнительном применении антигистаминных препаратов или стероидов, и/или после прекращения приема zipразидону; все пациенты, у которых были зарегистрированы такие реакции, полностью выздоровели. При появлении высыпания, для которого нельзя определить альтернативную этиологию, следует прекратить применение zipразидону.

Ортостатическая гипотензия. Zipразидон может вызвать ортостатическую гипотензию, сопровождающуюся головокружением, тахикардией и у некоторых пациентов – обмороками, особенно во время начального периода титрования дозы, что, вероятно, отражает антагонистические свойства препарата α_1 -адренергических рецепторов. Обморок была зарегистрирована у 0,6 % пациентов, которые применяли zipразидон.

Zipразидон следует применять с особой осторожностью пациентам с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями (наличие в анамнезе инфаркта миокарда или ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности или нарушения проводимости), цереброваскулярным заболеванием или патологическими состояниями, способствующими развитию артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия и лечение антигипертензивными препаратами).

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз. В ходе клинических исследований и после выхода препарата на рынок были зарегистрированы случаи лейкопении/нейтропении, связанные во времени с применением антипсихотических лекарственных средств. Были также зарегистрированы случаи агранулоцитоза (в том числе летальные).

Возможные факторы риска развития лейкопении/нейтропении включают низкое количество лейкоцитов до начала применения препарата и наличие в анамнезе случаев лейкопении/нейтропении, вызванных лекарственными средствами. Пациентам с предварительно существующей низким количеством лейкоцитов или с вызванной лекарственным средством лейкопенией/нейтропенией в анамнезе следует осуществлять частый мониторинг результатов общего анализа крови в течение первых нескольких месяцев терапии; следует прекратить применение препарата Зелдокс® при появлении первых признаков снижения количества лейкоцитов при отсутствии других этиологических факторов.

Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов с нейтропенией для выявления лихорадки или других симптомов инфекции, а в случае появления таких симптомов следует немедленно провести лечение. Пациентам с тяжелой нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$) применение препарата Зелдокс® следует прекратить и проводить контроль количества лейкоцитов до выздоровления.

Дисфагия. Дискинезия пищевода и аспирация были связаны с применением антипсихотических лекарственных средств. Аспирационная пневмония часто является причиной заболеваемости и летального исхода у пациентов пожилого возраста, особенно у пациентов с прогрессирующей деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. Пациентам с риском возникновения аспирационной пневмонии зипразидон и другие антипсихотические лекарственные средства следует применять с осторожностью.

Регулирование температуры тела. Хотя во время проведения дореестрационных исследований зипразидону не сообщалось о нарушении способности организма уменьшать внутреннюю температуру тела, случаи этого явления были связаны с применением антипсихотических препаратов. Следует с осторожностью назначать зипразидон пациентам, которые окажутся в условиях, которые могут привести к повышению центральной температуры тела, таких как усиленная тренировка, действие сверхвысоких температур, применения сопутствующих лекарственных средств с холиноблокирующей активностью, или в условиях, которые приводят к обезвоживанию.

Суициды. Пациенты с психосоматическими или биполярным расстройством могут прибегнуть к суициду, поэтому медикаментозная терапия пациентов группы высокого риска должна сопровождаться тщательным наблюдением. Рецепты на зипразидон следует выписывать на наименьшее количество капсул с целью уменьшения риска передозировки.

Лабораторные анализы. Пациентам с риском значительным нарушениям уровня электролитов, которым планируют терапии зипразидоном, следует провести измерения уровня калия и магния в сыворотке крови на исходном уровне. Снижение уровня калия и магния в сыворотке крови следует устранить перед началом лечения. У пациентов, которые начинают принимать диуретики во время применения зипразидону, необходимо периодически отслеживать уровни калия и магния в сыворотке крови. Следует прекратить применение зипразидону пациентам, в которых установлено, что показатель QTc постоянно > 500 мсек.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями. Клинический опыт применения зипразидону пациентам с несколькими сопутствующими системными заболеваниями ограничен

Зипразидон не оценивали и не применяли в достаточной степени во время терапии пациентов с недавним инфарктом миокарда или с заболеванием, что сопровождается нестабильной работой сердца. Пациенты с такими диагнозами были исключены из дореестрационных клинических исследований. В связи с риском удлинения интервала QTc и риском развития ортостатической гипотензии при применении зипразидону препарат следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями со стороны сердца.

Способность нарушать когнитивную и моторную функции. Сонливость была наиболее распространенной побочной реакцией, о которой сообщалось в пациентов, которые применяли зипразидон. Во время 4 - и 6-недельных плацебо-контролируемых исследований случаи сонливости были зарегистрированы у 14% пациентов, получавших зипразидон, по сравнению с 7 % пациентов, которые получали плацебо. В ходе краткосрочных клинических исследований сонливость привела к прекращению лечения у 0,3 % пациентов. Поскольку зипразидон может приводить к нарушению сознания, мышление или моторных навыков, пациентам следует предупредить о необходимости соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих бдительности, таких как управление транспортными средствами (в том числе и автомобилями) или опасными приборами, пока, до тех пор пациенты не будут полностью уверены в том, что лечение зипразидоном не влияет на них негативным образом.

Приапизм. При применении антипсихотических препаратов, включая зипразидон, сообщалось о случаях развития приапизма. Эта побочная реакция, как и при применении других психотропных препаратов, не имеет дозозависимого характера и не коррелирует с продолжительностью лечения.

Гиперпролактинемия. Как и другие препараты-антагонисты дофаминовых рецепторов D₂, зипразидон может повышать уровень пролактина. 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.

Применение в период беременности или кормления грудью. Исследования репродуктивной токсичности продемонстрировали наличие неблагоприятного воздействия на репродуктивный процесс при применении доз, ассоциированных с токсическим воздействием на материнский организм и/или седативным действием. Признаков тератогенного действия препарата не выявлено.

Исследований применения препарата беременными женщинами не проводились. Поэтому женщинам репродуктивного возраста, которые могут забеременеть, при применении зипразидону следует использовать надежные методы контрацепции. Поскольку опыт применения зипразидону женщинам в период беременности ограничен, зипразидон не рекомендуется назначать беременным за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери намного превышает потенциальный риск для плода.

Новорожденные, матери которых применяли антипсихотические препараты (включая зипразидон) в течение 3 триместра беременности, входят в группу риска возникновения после рождения побочных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или симптомы отмены; степень тяжести и длительность таких явлений могут быть различными. Сообщалось о развитии возбуждения, гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, дыхательной недостаточности или нарушений кормления. Соответственно, следует тщательно наблюдать за состоянием новорожденных. Зелдокс® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда применение препарата является несомненно необходимым. При необходимости отмены препарата во время беременности не следует прекращать применение

внезапно.

Неизвестно, проникает zipразидон в грудное молоко. Пациенткам следует воздержаться от кормления грудью во время применения zipразидону. Если лечение необходимо, кормление грудью следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Zipразидон может вызывать сонливость и влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом и работе с другими механизмами. Следует предупредить об этом пациентов, которым, возможно, придется садиться за руль или работать с механизмами.

Способ применения и дозы

Взрослые. Рекомендуемая доза для неотложного лечения шизофрении и биполярной мании составляет 40 мг дважды в день во время приема пищи. В зависимости от индивидуальных особенностей клинического состояния, суточная доза в дальнейшем может быть повышена до максимального уровня, что составляет 80 мг дважды на сутки. При наличии показаний, максимальную рекомендованную суточную дозу можно применять уже на 3 день лечения. Очень важно не превышать максимальную суточную дозу, поскольку профиль безопасности для доз, превышающих 160 мг в сутки, не подтвержден и применения zipразидону связано с дозозависимым удлинением продолжительности интервала QT (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Для поддерживающего лечения пациентов с шизофренией zipразидон следует применять в минимальной эффективной дозе. Во многих случаях достаточным может оказаться применение 20 мг препарата дважды в день.

Пациенты пожилого возраста. Обычно не показано снижать начальную дозу препарата для пациентов старше 65 лет, но такую возможность следует рассматривать при наличии соответствующих клинических факторов.

Нарушение функции почек. Пациенты с нарушением функции почек не нуждаются в коррекции дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени. При применении препарата пациентам с печеночной недостаточностью следует рассмотреть возможность применения низких доз препарата (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Дети.

Шизофрения. Безопасность и эффективность применения zipразидону для лечения пациентов детского возраста с шизофренией не установлена (см. раздел «Особенности применения»).

Передозировка

Опыт передозировки zipразидону ограничен. Наибольшая разовая доза zipразидону, применение которой было документально подтверждено, составляет 12800 мг. При этом сообщалось о развитии экстрапирамидной симптоматики; продолжительность интервала QTc составила 446 мс (без последствий со стороны сердца). Обычно при передозировке чаще всего сообщалось о экстрапирамидные симптомы, сонливость, тремор и чувство тревоги.

Возможность развития торможения, судом или дистонических реакций со стороны головы и шеи вследствие передозировки может создавать риск аспирации при индуцированном рвоте.

Следует немедленно начинать мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, включая ЭКГ мониторинг, с целью выявления возможного развития аритмии. Специфического антидота при передозировке зипразидоном не существует.

Побочные реакции

Во время клинических исследований зипразидон перорально применяли около 6500 взрослых (см. раздел «Фармакодинамика»). Наиболее распространенными побочными реакциями в ходе клинических исследований шизофрении были седативный эффект и акатизия. Наиболее распространенными побочными реакциями во время клинических исследований биполярной мании были седативный эффект, акатизия, экстрапирамидные расстройства и головокружение.

Ниже приведены побочные реакции (с частотой, преобладает частоту возникновения в группах плацебо) обнаружены в комбинированных краткосрочных (4-6 недель) исследованиях шизофрении с применением фиксированных доз и в краткосрочных (3 недели) исследованиях биполярной мании с применением сменных доз. Дополнительные реакции, сообщения о которых поступили после выхода препарата на рынок, включены в категорию частоты «Неизвестно» и выделены курсивом.

Побочные реакции приведены по классам и частоте: очень часто (3 1/10), часто (3 1/100 до < 1/10), нечасто (3 1/1000 до < 1/100), редко (3 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно установить, исходя из имеющейся информации).

Побочные реакции, указанные ниже, могут также быть связаны с основными заболеваниями и/или с применением сопутствующих лекарственных средств.

Инфекции и инвазии.

Редко: ринит.

Расстройства метаболизма и пищеварения.

Нечасто: повышение аппетита.

Редко: гипокальциемия.

Расстройства со стороны психики.

Часто: беспокойство.

Нечасто: возбуждение, чувство тревоги, ощущение сжатия в горле, ночные кошмары.

Редко: панические атаки, симптомы депрессии, брадифрения, подавление эмоций, аноргазмия.

Неизвестно: бессонница, мания/гипомания.

Расстройства со стороны нервной системы.

Часто: дистония, акатизия, экстрапирамидные расстройства, паркинсонизм (включая ригидность по типу зубчатого колеса, брадикинезию, гипокинезии), тремор, головокружение, седативный эффект, сонливость, головная боль.

Нечасто: генерализованные тонико-клонические судороги, поздняя дискинезия, дискинезия, слюнотечение, атаксия, дизартрия, спазм взора, нарушения внимания, патологическая

сонливость, гипестезия, парестезия, летаргия.

Редко: кривошея, парезы, акинезия, гипертонус, синдром беспокойных ног.

Неизвестно: злокачественный нейролептический синдром, серотониновый синдром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), парез мимических мышц.

Расстройства со стороны системы крови и лимфатической системы.

Редко: лимфопения, повышенное количество эозинофилов.

Расстройства со стороны сердца.

Редко: усиленное сердцебиение, тахикардия.

Редко: удлинение скорректированного интервала QT на ЭКГ.

Неизвестно: пируэтная тахикардия (см. раздел «Особенности применения»).

Расстройства со стороны органов зрения.

Часто: затуманенное зрение.

Нечасто: фотофобия.

Редко: амблиопия, нарушение зрения, зуд глаз, сухость глаз.

Расстройства со стороны органов слуха и равновесия.

Нечасто: вертиго, звон в ушах.

Редко: боль в ухе.

Расстройства со стороны сосудистой системы.

Нечасто: гипертонический криз, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия

Редко: систолическая гипертензия, диастолическая гипертензия, нестабильное артериальное давление. *Неизвестно:* синкопе, венозная тромбоэмболия.

Расстройства со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.

Нечасто: диспноэ, боль в горле.

Редко: икота.

Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто: тошнота, рвота, запор, диспепсия, сухость во рту, избыточная секреция слюны.

Нечасто: диарея, дисфагия, гастрит, дискомфорт со стороны пищеварительного тракта, опухание языка, утолщение языка, метеоризм.

Редко: гастро-эзофагеальный рефлюкс, жидкие испражнения.

Расстройства со стороны кожи и подкожной ткани.

Нечасто: крапивница, сыпь, макуло-папулярни высыпания, угревые высыпания. *Редко:* псориаз, аллергический дерматит, алопеция, отек лица, эритема, папулярни высыпания, раздражение кожи.

Неизвестно: гиперчувствительность, ангионевротический отек.

Расстройства со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.

Часто: костно-мышечная ригидность.

Нечасто: дискомфорт со стороны опорно-двигательного аппарата, судороги мышц, боль в конечностях, скованность суставов.

Редко: тризм.

Расстройства со стороны почек и мочевыделительной системы.

Редко: недержание мочи, дизурия.

Неизвестно: энурез.

Расстройства со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Редко: эректильная дисфункция, усиление эрекции, галакторея, гинекомастия.

Неизвестно - приапизм.

Расстройства иммунитета.

Неизвестно: анафилактические реакции.

Расстройства со стороны печени и желчевыводящих путей.

Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов.

Редко: отклонения от нормы результатов функциональных проб печени.

Расстройства общего характера и реакции в месте введения препарата.

Часто: астения, повышенная утомляемость.

Нечасто: дискомфорт в области грудной клетки, нарушение походки, боль, ощущение жажды.

Редко: пирексия, ощущение жара.

Лабораторные исследования.

Редко: повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния.

Неизвестно: синдром отмены препарата у новорожденного (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

В кратко- и долгосрочных исследованиях шизофрении с применением zipразидону эпизоды тонико-клонических судорог и артериальной гипотензии наблюдали нечасто, в менее чем 1 % пациентов, которые применяли zipразидон.

Zipразидон вызывает зависимое от дозы удлинение продолжительности интервала QT легкой или умеренной тяжести (см. раздел «Фармакодинамика»). В ходе клинических исследований шизофрении наблюдали удлинение интервала от 30 до 60 мс на 12,3 % (976 с 7941) ЭКГ-пленок в группе лечения zipразидоном и на 7,5 % (73 из 975) ЭКГ-пленок в группе плацебо. Удлинение интервала на > 60 мс наблюдали на 1,6 % (128 из 7941) ЭКГ-пленок в группе лечения zipразидоном и на 1,2 % (12 из 975) ЭКГ-пленок в группе плацебо. Увеличение продолжительности интервала QTc до величин, превышающих 500 мс, наблюдали у 3 из 3266 (0,1 %) пациентов, которые применяли zipразидон, и в 1 из 538 (0,2 %) пациентов из группы плацебо. Результаты клинических исследований биполярной мании продемонстрировали сопоставимые результаты.

Во время долгосрочного поддерживающего лечения в рамках клинических исследований шизофрении у пациентов, которые применяли zipразидон, иногда наблюдали повышение уровней пролактина, но в большинстве случаев такое повышение нормализовалось без прекращения лечения. Кроме того, потенциальные клинические проявления (например гинекомастия и увеличение молочных желез) встречались редко.

Дети с биполярной манией и шизофренией. В плацебо-контролируемых исследованиях биполярного расстройства (возраст пациентов 10-17 лет) наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось с частотой > 10 %) были седативный эффект, сонливость, головная боль, утомляемость, тошнота и головокружение. В плацебо-контролируемых исследованиях шизофрении (возраст пациентов 13-17 лет) наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось с частотой > 10 %) были сонливость и экстрапирамидные расстройства. Частота, тип и степень тяжести побочных реакций в этой категории пациентов были в целом сходными с аналогичными показателями у взрослых пациентов с биполярными расстройствами или шизофренией, которые применяли zipразидон.

В клиническом исследовании биполярного расстройства и шизофрении с участием детей применение zipразидону было связано с дозозависимым удлинением интервала QT легкой или умеренной степени тяжести, по характеру было подобным удлинению, обнаруженного в популяции взрослых пациентов. В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований биполярного расстройства с участием детей не сообщалось о развитии тонико-клонических судорог и артериальной гипотензии.

Опыт клинических исследований. Поскольку клинические исследования проводятся при очень различных условиях, частоту возникновения побочных реакций в ходе клинических исследований одного препарата нельзя непосредственно сравнивать с показателем, полученным в ходе клинических исследований другого препарата, и ожидать такой же частоты на практике.

В ходе клинических исследований zipразидону принимали участие около 5700 пациентов и/или здоровых добровольцев, которые получали 1 дозу zipразидону или больше. Среди них более 4800 были пациентами, которые принимали участие в исследованиях эффективности многократных доз; продолжительность их лечения составила приблизительно 1831 пациенто-лет. Условия и продолжительность лечения zipразидоном включали открытые и двойные слепые исследования, исследования в стационарных и амбулаторных пациентов, а также краткосрочное и долгосрочное применение препарата. Информацию о побочных реакциях во время лечения препаратом получали путем регистрации добровольных сообщений о побочных

реакциях, а также в результате физикальных обследований, определение основных показателей жизнедеятельности, массы тела, показателей лабораторных анализов, ЭКГ и результатов офтальмологических обследований. Указанная частота побочных реакций отражает долю пациентов, у которых хотя бы 1 раз наблюдалась указанная побочная реакция, вызванная лечением. Реакцию считали вызванной лечением, если она наблюдалась впервые или ухудшалась на протяжении терапии после оценки исходного состояния.

Побочные реакции, которые наблюдались в краткосрочных, плацебо-контролируемых исследованиях применения zipразидону перорально.

Информация, приведенная ниже, базируется на результатах, полученных во время краткосрочных плацебо-контролируемых дореестрационных исследований с участием пациентов с шизофренией (объединение двух 6-недельных и двух 4-недельных исследований с фиксированными дозами препарата) и биполярной манией (объединения двух 3-недельных исследований с переменными дозами), которые применяли zipразидон в дозах от 10 до 200 мг/день.

Нижеприведенные побочные реакции, связанные с применением zipразидону, наблюдались чаще (с частотой 5 % или больше) и не наблюдались с эквивалентной частотой у пациентов, которые получали плацебо (частота для группы лечения zipразидоном минимум вдвое больше, чем для группы плацебо):

- исследование шизофрении: сонливость, инфекции дыхательных путей;
- исследование биполярного расстройства: сонливость; экстрапирамидные симптомы (включая экстрапирамидный синдром, гипертонию, дистонию, дискинезию, гипокинезия, тремор, паралич и судорожные движения. Ни одна из этих побочных реакций отдельно не встречается с частотой, большей чем 10 % при исследованиях биполярной мании); головокружение (включая головокружение и предобморочное состояние); акатизия; нарушения зрительного восприятия; астения; рвота.

Шизофрения.

- Побочные реакции, связанные с прекращением лечения. Примерно 4,1 % (29/702) пациентов, которые применяли zipразидон, прекратили применение препарата из-за побочных реакции, по сравнению с приблизительно 2,2 % (6/273) пациентов, которые получали плацебо. Самой распространенной реакцией, связанной с прекращением применения препарата, было высыпание, в том числе 7 случаев прекращения применения препарата через высыпания среди пациентов, получавших zipразидон (1 %), по сравнению с отсутствием таковых в группе плацебо.
- Побочные реакции, возникавшие с частотой 2 % или больше. Ниже приведены побочные реакции, вызванные лечением и наблюдались у 2 % пациентов или более в течение экстренной терапии (продолжительностью до 6 недель), преимущественно у пациентов с шизофренией, которые применяли zipразидон, и частота которых у пациентов, получавших zipразидон, была большей, чем у пациентов, которые получали плацебо (показатель частоты округленный до целого числа).

Пациенты, которые сообщают о побочных реакциях при применении zipразидону (N = 702) и плацебо (N = 273) соответственно (приведено как «пациенты, которые применяли zipразидон»/«пациенты, которые применяли плацебо», %):

- организм в целом: астения - 5/3; случайная травма - 4/2; боль в груди - 3/2;
- расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия - 2/1;

- *расстройства со стороны пищеварительной системы:* тошнота - 10/7; запор - 9/8; диспепсия - 8/7; диарея - 5/4; сухость во рту - 4/2; анорексия - 2/1;

- *расстройства со стороны нервной системы:* экстрапирамидные симптомы (срок включает следующие побочные реакции: экстрапирамидный синдром, гипертония, дистония, дискинезия, гипокинезия, тремор, паралич и судорожные движения. Ни одна из этих побочных реакций отдельно не встречается с частотой, большей, чем 5 %, при лечении шизофрении) - 14/8; сонливость - 14/7; акатизия - 8/7; головокружения (термин включает головокружение и предобморочное состояние) - 8/6;

- расстройства со стороны системы дыхания: инфекция дыхательных путей - 8/3; ринит - 4/2; усиленный кашель - 3/1;
- расстройства со стороны кожи и ее придатков: высыпания - 4/3; грибковое поражение кожи - 2/1;
- расстройства со стороны органов чувств: нарушения зрительного восприятия - 3/2.
- Зависимость побочных реакций от дозы. Анализ дозозависимых ответов по итогам 4 исследований у пациентов с шизофренией обнаружил видимую зависимость побочных реакций от дозы препарата в таких случаях: астения, постуральная артериальная гипотензия, анорексия, сухость во рту, усиленное выделение слюны, артралгия, тревожность, головокружение, дистония, гипертония, сонливость, тремор, ринит, сыпь и нарушения зрительного восприятия
- Экстрапирамидные симптомы. Частота сообщений о экстрапирамидных симптомах (которые включают такие побочные реакции, как экстрапирамидный синдром, гипертония, дистония, дискинезия, гипокинезия, тремор, паралич и судорожные движения) у пациентов, получавших зипразидон в краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях шизофрении, составляла 14 % по сравнению с 8 % в группе плацебо. Объективно полученные данные этих исследований по шкале Симпсона-Ангуса (для ЭПС) и шкале Барнса (для акатизии) в целом не обнаружили разницы между зипразидоном и плацебо.
- Дистония. Эффекты класса лекарственных средств (симптомы дистонии, удлиненного аномального сокращения групп мышц) могут наблюдаться у предрасположенных к этому пациентов в течение нескольких первых дней лечения. Симптомы дистонии включают спазмы мышц шеи, иногда прогрессирующие до сжатия в горле, затрудненность глотания, затрудненность дыхания и/или протрузия языка. Эти симптомы можно наблюдать при применении низких доз, но при применении больших доз антипсихотических лекарственных препаратов первого поколения они наблюдаются чаще и с большей степенью тяжести. Повышенный риск возникновения острой дистонии наблюдается у пациентов мужского пола и у пациентов младшего возраста.
- Изменения основных показателей жизнедеятельности. Применение зипразидону связано с ортостатической артериальной гипотензией.
- Изменения ЭКГ. Применение зипразидону связано с увеличением интервала QTc. В исследованиях шизофрении применение зипразидону было связано со средним увеличением частоты сердечных сокращений на 1,4 удара в минуту по сравнению с увеличением на 0,2 удара в минуту у пациентов группы плацебо.
- Другие побочные реакции, которые наблюдались в течение дореестрационного оценивания применения зипразидону перорально. Ниже по терминологии COSTART приведены побочные реакции, вызванные лечением, о которых сообщалось для пациентов с шизофренией, получавших зипразидон в ходе исследований применения многократных доз > 4 мг/день, (база данных - 3834 пациенты). Были включены все зарегистрированные реакции, кроме таких: реакции, уже указанные в инструкции для медицинского применения препарата; реакции, которые были общими и как следствие -

малоинформативны; реакции, которые были зарегистрированы только 1 раз; реакции, которые характеризовались низкой вероятностью развития в острые, опасные для жизни; реакции, которые являются частью заболевания, лечат или в ином случае являются частыми фоновыми реакциями, и реакции, которые считаются маловероятно связанными с применением препарата. Хотя реакции, о которых сообщалось, наблюдались в течение лечения зипразидоном, они не обязательно были им вызваны. Побочные реакции дополнительно были распределены на категории в зависимости от системы организма и указаны в порядке уменьшения частоты их возникновения в соответствии с следующих определений: часто – побочные реакции, наблюдавшиеся по меньшей мере в 1/100 пациентов ($\geq 1,0$ % пациентов) (в этом списке перечислены только те побочные реакции, которые не были указаны в результатах плацебо-контролируемых исследований); нечасто – побочные реакции, которые наблюдались с частотой от 1/100 до 1/1000 пациентов (у 0,1–1,0 % пациентов); редко – побочные реакции, наблюдавшиеся менее чем у 1/1000 пациентов ($< 0,1$ % пациентов).

Организм в целом.

Часто: боль в животе, гриппоподобный синдром, повышение температуры, случайное падение, отек лица, лихорадка, реакция фоточувствительности, боль в боку, гипотермия, дорожно-транспортное происшествие.

Расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы.

Часто: тахикардия, артериальная гипертензия, постуральная артериальная гипотензия.

Нечасто: брадикардия, стенокардия, фибрилляция предсердий.

Редко: AV-блокада первой степени, межжелудочковая блокада, флебит, эмболия легочной артерии, кардиомегалия, церебральный инсульт, геморрагический инсульт, глубокий тромбоз, тромбофлебит, миокардит, тромбоз.

Расстройства со стороны системы пищеварения.

Часто: анорексия, рвота.

Нечасто: ректальное кровотечение, дисфагия, отек языка.

Редко: кишечное кровотечение, желтуха, чрезмерное затвердение кала, повышение уровня гамаглутамилтранспептидазы, кровь при рвоте, холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, лейкоплакия ротовой полости, жировая дистрофия печени, мелена.

Расстройства со стороны эндокринной системы.

Редко: гипотиреоз, гипертиреоз, воспаление щитовидной железы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.

Нечасто: анемия, экхимоз, лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия, лимфаденопатия.

Редко: тромбоцитопения, гипохромная анемия, лимфоцитоз, моноцитоз, базофилия, лимфедема, полицитемия, тромбоцитемия.

Метаболические и алиментарные расстройства.

Нечасто: жажда, повышение уровней трансаминаз, периферический отек, гипергликемия, повышение уровня креатининфосфокиназы, повышение уровня щелочной фосфатазы, гиперхолестеринемия, обезвоживание, повышение уровня лактатдегидрогеназы, альбуминурия, гипокалиемия.

Редко: повышение уровня азота мочевины крови, повышение уровня креатинина, гиперлипемия, гипохолестеринемия, гиперкалиемия, гипохлоремия, гипогликемия, гипонатриемия, гипопротеинемия, снижение толерантности к глюкозе, подагра, гиперхлоремия, гиперурикемия, гипокальциемия, гипогликемическая реакция, гипомагниемия, кетоз, дыхательный алкалоз.

Расстройства со стороны скелетно-мышечной системы.

Часто: миалгия.

Нечасто: тендосиновит.

Редко: миопатия.

Расстройства со стороны нервной системы.

Часто: тревожное возбуждение, экстрапирамидный синдром, тремор, дистония, гипертония, дискинезия, враждебность, судорожные движения, парестезия, спутанность сознания, вертиго, гипокинезия, гиперкинезия, нарушение походки, окулогирный кризисов, гипестезия, атаксия, амнезия, ригидность по типу зубчатого колеса, делирий, гипотония, акинезия, дизартрия, абстинентный синдром, поздняя дискинезия, хореоатетоз, диплопия, нарушение координации, нейропатия.

Нечасто: паралич.

Редко: миоклонус, нистагм, кривошея, навколоротова парестезия, опистотонус, усиление рефлексов, тризм.

Расстройства со стороны системы дыхания.

Часто: одышка.

Нечасто: пневмония, носовое кровотечение.

Редко: гемоптизис, ларингоспазм.

Расстройства со стороны кожи и ее придатков

Нечасто: макуло-папулезные высыпания, крапивница, алоpecia, экзема, эксфолиативный дерматит, контактный дерматит, везикулярно-буллезные высыпания.

Расстройства со стороны органов чувств.

Часто: грибковое поражение кожи.

Нечасто: конъюнктивит, сухость глаз, шум в ушах, блефарит, катаракта, фотофобия. *Редко:* кровоизлияние в глаз, нарушения поля зрения, кератит и кератоконъюнктивит.

Расстройства со стороны мочеполовой системы.

Нечасто: импотенция, нарушение эякуляции, аменорея, гематурия, гиперменорея, лактация у женщин, полиурия, задержка мочи, метроррагия, сексуальная дисфункция у мужчин, аноргазмия, глюкозурия.

Редко: гинекомастия, влагалищное кровотечение, никтурия, олигурия, нарушение сексуальной функции у женщин, маточное кровотечение.

Биполярные расстройства.

Экстренная терапия маниакальных или смешанных эпизодов.

- Побочные реакции, связанные с прекращением лечения. Примерно 6,5 % (18/279) пациентов, которые применяли zipразидон в краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях, прекратили применение препарата из-за побочных реакции по сравнению с приблизительно 3,7 % (5/136) пациентов, которые получали плацебо. Самыми распространенными реакциями, связанными с прекращением применения препарата среди пациентов, принимавших zipразидон, были акатизия, тревожность, депрессия, головокружение, дистония, сыпь и рвота, по 2 случая прекращения лечения на каждую из этих реакций у пациентов, получавших zipразидон (1 %), по сравнению с отсутствием случаев прекращения лечения у пациентов, которые получали плацебо, по одному пациенту на дистонию и сыпь (1 %) и одного пациента в группе плацебо с остальными побочными реакциями.
- Побочные реакции, возникавшие с частотой 2 % или более у пациентов, которые применяли zipразидон перорально в краткосрочных, плацебо-контролируемых исследованиях. Ниже приведены побочные реакции, вызванные лечением и наблюдались у 2 % пациентов или более в течение экстренной терапии (продолжительностью до 3 недель), преимущественно у пациентов с биполярной манией, которые применяли zipразидон, и частота которых у пациентов, получавших zipразидон, была большей, чем у пациентов, которые получали плацебо (показатель частоты округленный до целого числа).

Пациенты, которые сообщают о реакции при применении zipразидону (N = 279) и плацебо (N = 136) соответственно (приведено как «пациенты, которые применяли zipразидон»/«пациенты, которые применяли плацебо», %):

- организм в целом: головная боль – 18/17; астения – 6/2; случайная травма – 4/1;
- расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия – 3/2;
- *расстройства со стороны пищеварительной системы:* тошнота – 10/7; диарея – 5/4; сухость во рту – 5/4; рвота – 5/2; усиленное выделение слюны – 4/0; отек языка – 3/1; дисфагия – 2/0;
- нарушения со стороны костно-мышечной системы: миалгия – 2/0;

- *расстройства со стороны нервной системы:* сонливость – 31/12; экстрапирамидные симптомы (срок включает следующие побочные реакции: экстрапирамидный синдром, гипертония, дистония, дискинезия, гипокинезия, тремор, паралич и судорожные движения. Ни одна из этих побочных реакций отдельно не встречается с частотой, большей чем 10 %, в исследованиях биполярной мании) – 31/12; головокружения (термин включает головокружение и предобморочное состояние) – 16/7; акатизия – 10/5; тревожность – 5/4; гипестезия – 2/1; расстройства речи – 2/0;

- расстройства со стороны системы дыхания: фарингит – 3/1; одышка – 2/1;
- расстройства со стороны кожи и ее придатков: грибковое поражение кожи – 2/1;

- *органы чувств*: нарушения зрительного восприятия – 6/3.

Исследование взаимодействия в зависимости от пола не выявили ни одного клинически значимого отличия в частоте побочных реакций.

Опыт применения препарата после выхода на рынок.

После выхода препарата Зелдокс® на рынок были обнаружены указанные ниже побочные реакции. Поскольку эти реакции сообщают на добровольной основе от популяции неизвестного количества, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с применением препарата. Отчеты о побочных реакции, не указанные выше, полученные после выхода препарата на рынок, включают побочные реакции, которые встречаются редко, а именно:

Расстройства со стороны сердца: тахикардия, желудочковая тахикардия типа *torsade de pointes* (при наличии множественных отягчающих факторов).

Расстройства системы пищеварения: отек языка.

Расстройства со стороны репродуктивной системы и молочных желез: галакторея, приапизм.

Расстройства со стороны нервной системы: паралич лицевого нерва, злокачественный нейролептический синдром, серотониновый синдром (отдельно или в сочетании с серотонинергическими лекарственными средствами), поздняя дискинезия.

Со стороны психики: бессонница, мания/гипомания.

Расстройства со стороны кожи и подкожной ткани: аллергические реакции (например, аллергический дерматит, ангионевротический отек, отек лица, крапивница), высыпания.

Расстройства со стороны мочеполовой системы: энурез, недержание мочи.

Расстройства со стороны сосудов: постуральная гипотензия, синкопальные.

Срок годности

4 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25 °С.

Упаковка

Капсулы твердые по 40 мг и 80 мг. По 14 капсул твердых в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Капсулы твердые по 60 мг. По 10 капсул твердых в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Р-Фарм Джермани ГмбХ/

R-Pharm Germany GmbH.

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности

Генрих-Мак-Штрассе 35, 89257 Иллертиссен, Германия/

Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Germany.

Внимание! Текст описания препарата "Зелдокс капсулы твердые по 40 мг №28 (14x2)" предоставлен для общей информации и ознакомления и является упрощённым вариантом официальной аннотации к лекарству. Перед приобретением и использованием препарата обязательно обратитесь к врачу и получите профессиональные рекомендации. Данный текст размещён на портале сугубо для ознакомительных целей и не может служить основанием для самолечения. Только врач может выносить решение о назначении того или иного лекарства, определять дозу и график приёма.