

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗЕЛДОКС®

ZELDOX®

Склад:

діюча речовина: зипразидон;

- 1 капсула містить 22,65 мг зипразидону гідрохлориду моногідрату, що еквівалентно 20 мг зипразидону;

- 1 капсула містить 45,30 мг зипразидону гідрохлориду моногідрату, що еквівалентно 40 мг зипразидону;

- 1 капсула містить 90,60 мг зипразидону гідрохлориду моногідрату, що еквівалентно 80 мг зипразидону;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний прежелатинізований; магнію стеарат; *желатинова оболонка:* титану діоксид (Е 171), натрію додецилсульфат, індигодин (Е 132), желатин; *чорне чорнило:* шелак, етанол безводний, спирт ізопропіловий, спирт н-бутиловий, пропіленгліколь, вода очищена, амонію гідроксид, калію гідроксид, заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

- капсули по 20 мг: тверді желатинові капсули, що щільно закриваються, розмір № 4, синього та білого кольору, з маркуванням чорним чорнилом «Pfizer» та «ZDX 20»;

- капсули по 40 мг: тверді желатинові капсули, що щільно закриваються, розмір № 4, синього кольору, з маркуванням чорним чорнилом «Pfizer» та «ZDX 40»;

- капсули по 80 мг: тверді желатинові капсули, що щільно закриваються, розмір № 2, синього та білого кольору, з маркуванням чорним чорнилом «Pfizer» та «ZDX 80».

Фармакотерапевтична група.

Антипсихотичні засоби. Похідні індолу. Код АТХ N05A E04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Зипразидон має високу спорідненість з дофаміновими рецепторами типу 2

(D₂) та значно вищу спорідненість з серотоніновими рецепторами типу 2_A (5HT_{2A}). Позитронно-емісійна томографія продемонструвала, що через 12 годин після застосування разової дози 40 мг блокування серотонінових рецепторів типу 2_A було більшим, ніж 80 %, а блокування рецепторів D₂ – більшим, ніж 50 %. Зипразидон також взаємодіє з серотоніновими рецепторами 5HT_{2C}, 5HT_{1D} та 5HT_{1A}. Спорідненість препарату з цими рецепторами дорівнює або є навіть більшою, ніж його спорідненість з рецепторами D₂. Зипразидон має помірну спорідненість із нейронними транспортерами серотоніну та норадреналіну, а також демонструє помірну спорідненість з гістаміновими H(1)- та альфа(1)-рецепторами. Спорідненість зипразидону з мускариновими M(1) рецепторами є незначною.

Було продемонстровано, що зипразидон є антагоністом серотонінових рецепторів типу 2_A (5HT_{2A}) та дофамінових рецепторів 2 типу (D₂). Згідно із запропонованим механізмом, антипсихотичний ефект препарату частково обумовлений цією комбінацією антагоністичних впливів. Зипразидон також виступає потужним антагоністом рецепторів 5HT_{2C} та 5HT_{1D}, потужним агоністом рецепторів 5HT_{1A} та пригнічує зворотнє захоплення нейронами норадреналіну та серотоніну.

Клінічні випробування.

Шизофренія. У ході дослідження тривалістю 52 тижні зипразидон продемонстрував ефективність щодо підтримання клінічного покращення протягом продовження терапії у пацієнтів, які продемонстрували відповідь на лікування на початку курсу. Не було відмічено чіткої залежності між дозою та вираженістю відповіді у різних групах застосування зипразидону. У цьому дослідженні брали участь пацієнти як з позитивною, так і з негативною симптоматикою. Ефективність зипразидону була продемонстрована у обох варіантах.

Частота розвитку збільшення маси тіла, про яке повідомлялося як про побічну реакцію під час короткострокових (тривалістю 4–6 тижнів) досліджень лікування шизофренії, була низькою та не відрізнялась у групах застосування зипразидону та плацебо (у кожній з груп частота становила 0,4 %). У плацебо-контрольованому дослідженні тривалістю 1 рік медіана втрати маси тіла становила 1–3 кг у пацієнтів, які застосовували зипразидон, та 3 кг у пацієнтів, які застосовували плацебо.

У ході подвійно сліпого порівняльного дослідження лікування шизофренії визначали такі показники метаболізму, як маса тіла, рівень інсуліну натще, рівень загального холестерину та тригліцеридів, а також індекс резистентності до інсуліну. У пацієнтів, які застосовували зипразидон, не спостерігалось значних відхилень від вихідного рівня за жодним з цих параметрів обміну речовин.

- Результати великого дослідження безпеки, проведеного після виходу препарату на ринок. Рандомізоване післяреєстраційне дослідження за участю 18239 пацієнтів із шизофренією, яке включало період контрольного спостереження тривалістю 1 рік, проводили з метою встановлення наявності зв'язку між впливом зипразидону на тривалість інтервалу QTc та підвищеним ризиком летального наслідку, не пов'язаного з суїцидом. Це дослідження проводили в умовах звичайної клінічної практики; результати дослідження продемонстрували відсутність різниці у частоті розвитку летального наслідку, не пов'язаного з суїцидом, між групами лікування зипразидоном та оланзапіном (первинна кінцева точка). Це дослідження також продемонструвало відсутність різниці між групами щодо вторинних кінцевих точок (загальної летальності, летальності внаслідок суїциду та летальності внаслідок раптової смерті). Водночас у групі лікування зипразидоном спостерігалась незначно чисельно вища кількість летальних наслідків у результаті серцево-судинних порушень. Також у групі лікування зипразидоном спостерігали статистично достовірно більшу частоту госпіталізації з усіх причин,

переважно за рахунок зростання частоти госпіталізації за психіатричними показаннями.

Біполярна манія. Ефективність зипразидону для дорослих пацієнтів з манією була встановлена у двох подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю 3 тижні, у яких порівнювали зипразидон та плацебо, та в одному подвійно сліпому дослідженні тривалістю 12 тижнів, де зипразидон порівнювали з галоперидолом та плацебо. У цих дослідженнях брали участь приблизно 850 пацієнтів, які відповідали критеріям DSM-IV для біполярного розладу I типу з гострими маніакальними або мішаними епізодами та наявністю або відсутністю психотичних проявів. У цих дослідженнях психотичні прояви на вихідному рівні спостерігалися у 49,7 %, 34,7 % або 34,9 % випадків. Ефективність препарату оцінювали із застосуванням Шкали оцінки манії (Mania Rating Scale; MRS). Шкалу глобальної клінічної оцінки за ступенем тяжкості (Clinical Global Impression-Severity; CGI-S) у цих дослідженнях використовували як комбіновану первинну або основну вторинну змінну ефективності. Лікування зипразидоном (40–80 мг двічі на добу, середня добова доза 120 мг) призводило до статистично достовірного значущо більшого (порівняно з плацебо) покращення індексів MRS та CGI-S при оцінці під час заключного візиту (3 тижні). У ході дослідження тривалістю 12 тижнів лікування галоперидолом (середня добова доза 16 мг) призводило до значущо більшого зниження індексів MRS порівняно з таким при лікуванні зипразидоном (середня добова доза 121 мг). Було продемонстровано, що ефективність зипразидону та галоперидолу є порівнянною щодо частини пацієнтів, у яких відповідь на лікування зберігалась у період з 3 по 12 тижнів лікування.

Ефективність зипразидону для лікування біполярного розладу I типу у дітей віком від 10 до 17 років оцінювалась у ході одного плацебо-контрольованого дослідження тривалістю 4 тижні (n=237) за участю стаціонарних або амбулаторних пацієнтів, які відповідали критеріям DSM-IV для маніакальних або змішаних епізодів біполярного розладу I типу з психотичними проявами або без них та на вихідному рівні отримали індекс Y-MRS на рівні ≥ 17 балів. Під час цього подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження курс лікування змінними дозами зипразидону перорально (80–160 мг/добу за 2 прийоми (по 40–80 мг двічі на добу) для пацієнтів з масою тіла ≥ 45 кг та 40–80 мг/добу за 2 прийоми (по 20–40 мг двічі на добу) для пацієнтів з масою тіла < 45 кг) порівнювали з лікуванням плацебо. У перший день застосовували разову дозу 20 мг зипразидону, у подальшому підвищували дозу протягом 1–2 тижнів, розділяючи її на 2 прийоми та орієнтуючись на діапазон 120–160 мг/добу (для пацієнтів з масою тіла ≥ 45 кг) або 60–80 мг/добу (для пацієнтів з масою тіла < 45 кг). Було дозволено застосовувати асиметричну схему дозування: ранкові дози були на 20 або 40 мг меншими за вечірні. Зипразидон був ефективніший за плацебо за показником зміни загального індексу Y-MRS від вихідного рівня до тижня 4. У ході цього клінічного дослідження середні добові дози становили 119 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 45 кг та 69 мг для пацієнтів з масою < 45 кг.

Дослідження у пацієнтів дитячого віку

Біполярна манія

Безпеку зипразидону оцінювали у 237 дітей віком від 10 до 17 років, які брали участь у клінічних дослідженнях біполярної манії з багатократним застосуванням препарату. Сумарно 31 дитина з біполярним розладом I типу застосовувала зипразидон перорально протягом щонайменше 180 днів.

У ході дослідження тривалістю 4 тижні за участю дітей віком від 10 до 17 років з біполярною манією між пацієнтами груп лікування зипразидоном та плацебо не спостерігалось відмінностей з точки зору середньої зміни від вихідного рівня таких показників, як маса тіла, рівень глюкози натще, рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ або рівень тригліцеридів.

Довготривалих подвійно сліпих клінічних досліджень ефективності та переносимості зипразидону за участю дітей не проводилося.

Довготривалих клінічних досліджень ефективності застосування зипразидону для профілактики рецидивів симптоматики манії/депресії не проводилося.

Шизофренія

Програма з вивчення застосування зипразидону дітям із шизофренією включала короткострокове 6-тижневе плацебо-контрольоване дослідження (A1281134) з подальшим 26-тижневим відкритим подовженим дослідженням (A1281135) і була розроблена для отримання інформації про ефективність, безпеку та переносимість перорального зипразидону (40–80 мг двічі на добу під час їди) у разі його тривалого застосування підліткам віком від 13 до 17 років (включно) із шизофренією. Дослідження застосування препарату Зелдокс у пацієнтах дитячого віку з шизофренією було припинено компанією Pfizer через відсутність ефективності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Всмоктування. Пікова концентрація зипразидону у сироватці крові зазвичай досягається через 6–8 годин після перорального застосування багаторазових доз зипразидону з їжею. Абсолютна біодоступність разової дози 20 мг після прийому їжі становить 60 %. Дослідження фармакокінетики продемонстрували, що у присутності їжі біодоступність зипразидону може зростати навіть до 100 %. Таким чином, препарат рекомендовано приймати одночасно з їжею.

Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 1,1 л/кг. Зипразидон зв'язується з білками у сироватці крові більш ніж на 99 %.

Біотрансформація та виведення. Середній час напіввиведення зипразидону після перорального застосування становить 6,6 години. Рівноважний стан досягається в межах 1–3 днів від початку лікування. Середній кліренс зипразидону при внутрішньовенному застосуванні становить 5 мл/хв/кг. Приблизно 20 % дози виводиться з сечею, а приблизно 66 % препарату виділяється з організму з калом.

Фармакокінетика зипразидону має лінійний характер у діапазоні доз від 40 до 80 мг двічі на добу після їди.

Після перорального застосування зипразидон екстенсивно метаболізується. Незмінений препарат виділяється у дуже невеликих кількостях з сечею (< 1 %) та калом (< 4 %). Елімінація зипразидону здійснюється переважно за рахунок трьох передбачуваних метаболічних шляхів, при цьому утворюються 4 основні циркулюючі метаболіти: бензизотіазолу піперазину сульфоксид, бензизотіазолу піперазину сульфон, зипразидону сульфоксид та S-

метилдигідрозипразидон. Незмінений зипразидон становить приблизно 44 % від загальної кількості похідних препарату в сироватці крові.

Зипразидон насамперед метаболізується двома шляхами: за рахунок відновлення і метилювання з утворенням S-метилдигідрозипразидону, що відповідає приблизно за дві третини метаболізму, а також за рахунок окислення, що забезпечує одну третину метаболізму. Результати досліджень *in vitro*, в яких використовувалися субклітинні фракції печінки людини, вказують на те, що S-метилдигідрозипразидон утворюється у 2 етапи. У цих дослідженнях було продемонстровано, що перший етап забезпечується насамперед хімічним відновленням за участю глутатіону, а також ферментативним відновленням за участю альдегідоксидази. На другому етапі відбувається метилювання за участю тіолметильтрансферази. У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що CYP3A4 є основним цитохромом P450, що каталізує окислення зипразидону з потенційно меншою участю CYP1A2.

Під час досліджень *in vitro* було продемонстровано, що зипразидон, S-метилдигідрозипразидон та зипразидону сульфоксид мають спільні властивості, які можуть спричиняти подовження інтервалу QTc. S-метилдигідрозипразидон виводиться переважно з калом шляхом біліарної екскреції. Незначну роль у метаболізмі цієї сполуки відіграють метаболічні перетворення під дією CYP3A4. Зипразидону сульфоксид виводиться переважно нирками, вторинним шляхом виведення є метаболічні перетворення під дією CYP3A4.

Особливі групи пацієнтів. Фармакокінетичний скринінг пацієнтів не виявив жодних значних відмінностей фармакокінетики препарату у курців та осіб, що не палять.

Не було виявлено значних відмінностей у фармакокінетиці зипразидону залежно від віку або статі пацієнтів. Фармакокінетика зипразидону у дітей віком від 10 до 17 років була подібною до фармакокінетики у дорослих після внесення коректив на відмінності у масі тіла. При застосуванні зипразидону пацієнтам з порушенням функції нирок різного ступеня тяжкості не спостерігали прогресуючого зростання експозиції зипразидону. Ці спостереження збігаються з тим фактом, що нирковий кліренс відіграє дуже незначну роль у загальному кліренсі препарату. Після перорального застосування 20 мг препарату двічі на добу протягом 7 днів рівні експозиції у пацієнтів з порушеннями легкого (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв), помірного (10-29 мл/хв) та тяжкого (наявна потреба у діалізі) ступенів становили відповідно 146 %, 87 % та 75 % від рівня експозиції у здорових добровольців (кліренс креатиніну > 70 мл/хв). Наразі невідомо, чи зростали у таких пацієнтів концентрації метаболітів у сироватці крові.

У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня тяжкості (класи А чи В за класифікацією Чайлда-П'ю) внаслідок цирозу концентрація препарату у сироватці крові після перорального застосування зростала на 30 % порівняно з такою у здорових добровольців, а період напіввиведення збільшився приблизно на 2 години. Вплив порушень функції печінки на концентрації метаболітів у сироватці крові невідомий.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зипразидон показаний для лікування шизофренії у дорослих.

Зипразидон показаний для лікування маніакальних або змішаних епізодів середнього ступеня

тяжкості у пацієнтів з біполярним розладом (профілактика епізодів біполярного розладу не встановлювалася, див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до зипразидону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».
- Встановлене подовження інтервалу QT.
- Вроджений синдром подовженого інтервалу QT.
- Нещодавно перенесений гострий інфаркт міокарда.
- Декомпенсована серцева недостатність.
- Аритмії, при яких застосовують антиаритмічні препарати класів IA та III.
- Одночасне застосування лікарських препаратів, що подовжують інтервал QT. До таких препаратів належать, зокрема, антиаритмічні препарати класів IA та III, триоксид миш'яку, галофантрин, левометадилу ацетат, мезоридазин, тіоридазин, пімозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрону мезилат, мефлохін, сертиндол або цизаприд (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), дофетилід, соталол, хінідин, хлорпромазин, дроперидол, пентамідин, пробукол або такролімус.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичних та фармакодинамічних досліджень взаємного впливу зипразидону та інших препаратів, що подовжують інтервал QT, не проводили. Адитивний ефект таких препаратів та зипразидону виключити не можна. Тому зипразидон не слід призначати одночасно з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT (антиаритмічні препарати класів IA та III, триоксид миш'яку, галофантрин, левометадилу ацетат, мезоридазин, тіоридазин, пімозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрону мезилат, мефлохін, сертиндол або цизаприд (див. розділ «Протипоказання»)).

Лікарські засоби, що впливають на ЦНС/алкоголь. Враховуючи основні ефекти зипразидону, слід бути обережними при поєднанні зипразидону з іншими препаратами, що впливають на центральну нервову систему, та з алкоголем.

Вплив зипразидону на інші лікарські засоби.

Дослідження *in vivo* з декстрометорфаном продемонструвало незначне пригнічення CYP2D6 при концентраціях у плазмі крові, на 50 % нижчих від значень, що спостерігаються після застосування 40 мг зипразидону двічі на добу. Дані досліджень *in vitro* вказують на те, що зипразидон може бути помірним інгібітором CYP2D6 та CYP3A4. Однак малоімовірно, що застосування зипразидону буде мати клінічно значущий вплив на фармакокінетику лікарських препаратів, метаболізм яких здійснюється за рахунок цих ізоформ цитохрому P450.

Зипразидон може спричиняти виникнення гіпотензії, тому здатний посилювати дію деяких антигіпертензивних лікарських засобів.

Зипразидон може чинити антагоністичну дію до леводопи та антагоністів дофаміну.

Пероральні контрацептиви. Застосування зипразидону призводило до незначних змін у фармакокінетиці естрогенових (етинілестрадіол, що є субстратом CYP3A4) або прогестеронових компонентів.

Літій. Одночасне застосування зипразидону не впливало на фармакокінетику літію. Оскільки зипразидон та літій пов'язують зі змінами провідності серця, комбінування цих засобів може створювати ризик фармакодинамічних взаємодій, включаючи аритмії. Разом з тим під час контрольованих клінічних досліджень одночасне застосування зипразидону та літію не супроводжувалося підвищенням клінічного ризику порівняно із застосуванням літію як монотерапії.

Дані щодо одночасного застосування з карбамазепіном (стабілізатор настрою) обмежені.

Фармакокінетичні взаємодії зипразидону з вальпроатом малоімовірні через відсутність спільних метаболічних шляхів для цих препаратів. У дослідженні одночасного застосування зипразидону та вальпроату було продемонстровано, що середня концентрація вальпроату залишалась у межах терапевтичного діапазону порівняно з такою при одночасному застосуванні вальпроату та плацебо.

Вплив інших лікарських засобів на зипразидон.

Кетоконазол (інгібітор CYP3A4, що також інгібує Р-глікопротеїн) у дозі 400 мг/добу підвищував концентрацію зипразидону у сироватці крові на < 40 %. Концентрації S-метилдигідрозипразидону та зипразидону сульфоксиду у момент прогнозованого T_{max} для зипразидону були збільшені на 55 % та 8 % відповідно. Додаткового подовження тривалості інтервалу QTc не спостерігалось. Зміни у фармакокінетиці у зв'язку з одночасним застосуванням потужних інгібіторів CYP3A4 навряд чи матимуть клінічно важливе значення, тому підбір дози не потрібен. Дані досліджень *in vitro* та досліджень на тваринах свідчать про те, що зипразидон може виступати субстратом Р-глікопротеїну. Значення цього факту для людей *in vivo* залишається невідомим. Оскільки зипразидон є субстратом CYP3A4, а індукція CYP3A4 і Р-глікопротеїну пов'язані, одночасне застосування з такими індукторами CYP3A4 та індукторами Р-глікопротеїну, як карбамазепін, рифампін та препарати звіробоя, може призвести до зниження концентрації зипразидону.

Застосування карбамазепіну в дозах 200 мг двічі на добу протягом 21 дня призводило до зниження експозиції зипразидону приблизно на 35 %.

Антациди. Багатократне застосування алюмініє- та магнієвмісних антацидів або циметидину не призводило до клінічно значущого впливу на фармакокінетику зипразидону при його застосуванні після їди.

Серотонінергічні лікарські засоби. В окремих випадках повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного у часі із застосуванням зипразидону у комбінації з іншими серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну) (див. розділ «Побічні реакції»). До проявів серотонінового синдрому можуть належати сплутаність свідомості, збудження, гарячка, підвищене потовиділення, атаксія, гіперрефлексія, міоклонічні спазми та діарея.

Зв'язування з білками плазми крові. Зипразидон значною мірою зв'язується з білками плазми. На зв'язування зипразидону з білками плазми *in vitro* не впливали варфарин або пропранолол (препарати, що надзвичайно активно зв'язуються з білками плазми крові); аналогічно і зипразидон не змінював характеристик зв'язування цих двох препаратів з білками плазми крові людини. Таким чином, потенційні взаємодії зипразидону з іншими препаратами за механізмом витіснення є малоймовірними.

Дослідження *in vitro*. Дослідження ферментативного інгібування *in vitro* з використанням мікросом печінки людини продемонструвало, що зипразидон чинить незначну інгібуючу дію на CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4, тож, ймовірно, не впливатиме на метаболізм лікарських препаратів, які первинно метаболізуються цими ферментами. Взаємодії лікарських препаратів та зипразидону внаслідок заміщення є малоймовірними.

Циметидин. Циметидин при застосуванні у дозі 800 мг 1 раз на добу протягом 2 днів не впливав на фармакокінетику зипразидону.

Декстрометорфан. Результати дослідження за участю здорових добровольців, порівнянні з результатами досліджень *in vitro*, продемонстрували, що зипразидон не впливає на метаболізм декстрометорфану, еталонного субстрату ферменту CYP2D6, до його основного метаболіту дексторфану. Статистично значущої зміни співвідношення декстрометорфан/дексторфан у сечі не спостерігалось.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами. Фармакокінетичний популяційний аналіз пацієнтів із шизофренією, включених до контрольованих клінічних досліджень, не виявив підтвердження наявності жодної клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії з бензтропіном, пропранололом або лоразепамом.

Взаємодія з продуктами харчування. Абсолютна біодоступність препарату в дозі 20 мг при прийомі з їжею становить приблизно 60 %. Всмоктування зипразидону збільшується вдвічі при прийомі разом з їжею.

Особливості застосування.

З метою виявлення пацієнтів, яким не рекомендовано застосовувати зипразидон, перед призначенням препарату слід зібрати анамнез (включаючи оцінку сімейного анамнезу) та провести об'єктивне обстеження (див. розділ «Протипоказання»).

Інтервал QT. Зипразидон спричиняє залежне від дози подовження інтервалу QT легкої або помірної тяжкості (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Не слід одночасно застосовувати зипразидон та препарати, які подовжують інтервал QT (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікування пацієнтів з вираженою брадикардією потребує обережності. Порушення балансу електролітів (такі як гіпокаліємія та гіпомagneмія) підвищують ризик розвитку зловиякісних аритмій. Такі порушення слід нормалізувати до початку застосування зипразидону. До початку лікування пацієнтів зі стабільними захворюваннями серця слід розглянути можливість проведення ЕКГ-обстеження.

При виникненні таких симптомів з боку серця, як посилене серцебиття, вертиго, синкопе або судоми, слід враховувати ризик виникнення зловиякісної аритмії та провести оцінювання стану серця, включаючи ЕКГ. Якщо тривалість інтервалу QTc > 500 мс, застосування препарату

рекомендовано припинити (див. розділ «Протипоказання»).

Після виходу препарату на ринок повідомляли про виникнення рідкісних епізодів шлуночкової тахікардії типу *torsade de pointes* у пацієнтів, які застосовують зипразидон та мають численні обтяжливі фактори ризику.

Пацієнти дитячого віку

Безпека й ефективність зипразидону при лікуванні шизофренії у дітей та підлітків не встановлені (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Злоякісний нейролептичний синдром.

Повідомлялось про зв'язок потенційно летального комплексу симптомів, що називають злоякісним нейролептичним синдромом (ЗНС), з застосуванням антипсихотичних препаратів. Клінічно ЗНС проявляється гіперпірексією, ригідністю м'язів, зміненим психічним станом та ознаками нестабільності вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс або кров'яний тиск, тахікардія, підвищене потовиділення та серцева аритмія). Також можуть спостерігатися підвищений рівень фосфокінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність.

Встановити діагноз таким пацієнтам важко. При встановленні діагнозу важливо виключити випадки, коли клінічна картина включає як тяжке медичне захворювання (наприклад, пневмонію, системну інфекцію, тощо), так і неліковані або неадекватно проліковані екстрапірамідні ознаки та симптоми (ЕПС). При диференційному діагнозі також важливо виключити центральну антихолінергічну токсичність, тепловий удар, медикаментозну лихоманку та первинну патологію центральної нервової системи (ЦНС).

Лікування ЗНС має включати: (1) негайне припинення прийому антипсихотичних препаратів та інших лікарських засобів, які не є необхідними для супутньої терапії; (2) інтенсивне симптоматичне лікування та медичний нагляд; та (3) лікування будь-яких серйозних супутніх захворювань, для яких існує специфічне лікування. Загальноприйнятих специфічних фармакологічних схем лікування для ЗНС немає.

Якщо пацієнт потребує лікування антипсихотичними препаратами після одужання від ЗНС, можливе повторне призначення препарату слід ретельно зважувати. Необхідно проводити ретельний огляд пацієнта, оскільки були повідомлення про рецидиви ЗНС.

Пізня дискінезія. Після тривалого застосування зипразидону потенційно може виникати пізня дискінезія та інші пізні екстрапірамідні синдроми. Пацієнти з біполярними розладами особливо схильні до виникнення таких симптомів. Частота виникнення зростає зі збільшенням тривалості лікування та зі збільшенням віку пацієнтів. При виникненні симптомів та ознак пізньої дискінезії слід розглянути можливість зниження дози зипразидону або припинення застосування препарату.

Судоми. Лікування пацієнтів з судомами в анамнезі потребує обережності.

Реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS). Були повідомлення про розвиток DRESS. Ця реакція складається з комбінації трьох або більше із таких проявів: шкірна реакція (така як висипання або ексфоліативний дерматит), еозинофілія, лихоманка, лімфаденопатія та одне або декілька системних ускладнень, таких як гепатит, нефрит, пневмоніт, міокардит та

перикардит. Були повідомлення про інші тяжкі шкірні побічні реакції, у тому числі синдром Стівенса – Джонсона, що були асоційовані із застосуванням зипразидону.

Тяжкі шкірні побічні реакції іноді можуть мати летальний наслідок. При виникненні розвитку таких реакцій припиніть застосування зипразидону.

Порушення функції печінки.

Призначати зипразидон пацієнтам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня слід з обережністю, оскільки досвід лікування таких пацієнтів обмежений (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Лікарські препарати, що містять лактозу. Оскільки препарат містить лактозу, його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози та галактози.

Підвищення ризику порушень мозкового кровообігу у пацієнтів з деменцією. У ході рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень популяції пацієнтів з деменцією при застосуванні деяких атипичних антипсихотичних препаратів спостерігалось зростання приблизно у 3 рази ризику порушень мозкового кровообігу. Механізм цього явища невідомий. Не можна виключити подібне зростання ризиків при застосуванні інших антипсихотичних препаратів або в інших популяціях пацієнтів. Зелдокс® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із наявними факторами ризику розвитку інсульту.

Зростання летальності у пацієнтів літнього віку з деменцією. Дані двох великих наглядових досліджень продемонстрували, що у пацієнтів літнього віку з деменцією, які застосовували антипсихотичні препарати, незначно підвищувався ризик смерті та/або, ймовірно, цереброваскулярних небажаних явищ порівняно з таким у пацієнтів, які не застосовували антипсихотичні препарати. Наразі даних недостатньо для остаточної оцінки точного значення ризику. Причини підвищення такого ризику невідомі.

Зелдокс® не зареєстровано для лікування порушень поведінки, пов'язаних із деменцією.

Венозна тромбоемболія. При застосуванні антипсихотичних препаратів повідомлялося про випадки розвитку венозної тромбоемболії. Оскільки у пацієнтів, які застосовують антипсихотичні препарати, часто спостерігаються набуті фактори ризику венозної тромбоемболії, необхідно виявити усі можливі фактори ризику до початку та під час застосування зипразидону та вжити профілактичних заходів.

Метаболічні зміни. Застосування атипичних антипсихотичних лікарських препаратів супроводжується метаболічними змінами, що може підвищувати ризики розвитку порушень з боку серцево-судинної системи та мозкового кровообігу. Ці метаболічні зміни включають гіперглікемію, дисліпідемію та збільшення маси тіла. Тоді як всі лікарські засоби цього класу мають здатність спричиняти метаболічні зміни, кожний окремий лікарський засіб має власний специфічний профіль ризиків.

Гіперглікемія та цукровий діабет. Надходили повідомлення про розвиток гіперглікемії та цукрового діабету, іноді – тяжкого ступеня, що призводили до кетоацидозу, гіперосмолярної коми або летального наслідку у пацієнтів, які застосовували атипичні антипсихотичні препарати. У пацієнтів, які застосовували Зелдокс®, було зареєстровано декілька випадків гіперглікемії або цукрового діабету. Хоча Зелдокс® отримувала менша кількість пацієнтів, невідомо, чи цей більш

обмежений досвід є єдиною причиною незначної кількості таких повідомлень. Оцінювання взаємозв'язку між застосуванням атипсових антипсихотичних лікарських препаратів та відхиленням рівня глюкози ускладнюється можливістю підвищеного фонового ризику розвитку цукрового діабету у пацієнтів з шизофренією та збільшенням частоти розвитку цукрового діабету у загальній популяції. Враховуючи ці обтяжливі фактори, взаємозв'язок між застосуванням атипсових антипсихотичних лікарських препаратів та побічними реакціями, пов'язаними з гіперглікемією, зрозумілий не повністю. Неможливо дати точну оцінку ризику для пов'язаних з гіперглікемією побічних реакцій у пацієнтів, які застосовують атипсові антипсихотичні лікарські препарати.

Пацієнтам зі встановленим цукровим діабетом, які почали приймати атипсові антипсихотичні препарати, слід проходити регулярні обстеження щодо погіршення регулювання рівня глюкози. Пацієнтам, які почали приймати атипсові антипсихотичні препарати за наявності факторів ризику розвитку цукрового діабету (таких як ожиріння, сімейний анамнез діабету), слід визначити рівень глюкози в крові натще на початку лікування і періодично перевіряти його впродовж лікування. Усім пацієнтам, які застосовують атипсові антипсихотичні лікарські засоби, слід здійснювати моніторинг щодо розвитку симптомів гіперглікемії, включаючи полідипсію, поліурію, поліфагію та слабкість. Пацієнтам, у яких розвиваються симптоми гіперглікемії під час лікування атипсовими антипсихотичними препаратами, слід провести аналіз рівня глюкози в крові натще. У деяких випадках гіперглікемія зникає після припинення лікування атипсовими антипсихотичними лікарськими засобами. Проте деяким пацієнтам, незважаючи на припинення застосування антипсихотичних лікарських засобів, необхідно продовжувати протидіабетичне лікування.

Дисліпідемія. У пацієнтів, які приймали атипсові антипсихотичні лікарські засоби, спостерігалися небажані зміни рівнів ліпідів.

Збільшення маси тіла. При застосуванні атипсових антипсихотичних лікарських засобів спостерігалось збільшення маси тіла. Рекомендовано проводити моніторинг маси тіла пацієнтів.

Висипання. У дослідженнях зипразидону, які проводились до виходу препарату на ринок, приблизно у 5 % пацієнтів з'явилися висипання та/або кропив'янка, причому в кожному шостому випадку це призвело до припинення участі в дослідженні. Поява висипання була пов'язана з дозою зипразидону, хоча ці результати також можна пояснити довшим часом впливу при застосуванні високої дози препарату. У декількох пацієнтів з висипаннями спостерігалися ознаки та симптоми супутнього системного захворювання, наприклад підвищення кількості лейкоцитів. Стан більшості пацієнтів швидко покращувався при додатковому застосуванні антигістамінних препаратів або стероїдів та/або після припинення прийому зипразидону; всі пацієнти, у яких були зареєстровані такі реакції, повністю одужали. При появі висипання, для якого не можна визначити альтернативну етіологію, слід припинити застосування зипразидону.

Ортостатична гіпотензія. Зипразидон може спричинити ортостатичну гіпотензію, що супроводжується запамороченням, тахікардією, та у деяких пацієнтів – непритомністю, особливо під час початкового періоду титрування дози, що, ймовірно, відображає антагоністичні властивості препарату до $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів. Непритомність була зареєстрована у 0,6 % пацієнтів, які застосовували зипразидон.

Зипразидон слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із відомими серцево-судинними захворюваннями (наявність в анамнезі інфаркту міокарда або ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності або порушення провідності), цереброваскулярним

захворюванням або патологічними станами, що сприяють розвитку артеріальної гіпотензії (зневоднення, гіповолемія та лікування антигіпертензивними препаратами).

Падіння. Зипразидон може спричинити сонливість, запаморочення, постуральну гіпотензію, порушення ходи, що може призвести до падінь. Пацієнтам із підвищеним ризиком (наприклад пацієнтам літнього віку або в ослаблених пацієнтах) цей лікарський засіб слід застосовувати з обережністю і розглянути доцільність зменшення початкової дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз. У ході клінічних досліджень та після виходу препарату на ринок були зареєстровані випадки лейкопенії/нейтропенії, пов'язані в часі із застосуванням антипсихотичних лікарських засобів. Були також зареєстровані випадки агранулоцитозу (в тому числі з летальним наслідком).

Можливі фактори ризику розвитку лейкопенії/нейтропенії включають низьку кількість лейкоцитів до початку застосування препарату та наявність в анамнезі випадків лейкопенії/нейтропенії, спричинених лікарськими засобами. Пацієнтам з попередньо існуючою низькою кількістю лейкоцитів або зі спричиненою лікарським засобом лейкопенією/нейтропенією в анамнезі слід здійснювати частий моніторинг результатів загального аналізу крові впродовж перших декількох місяців терапії; слід припинити застосування препарату Зелдокс® при появі перших ознак зниження кількості лейкоцитів за відсутності інших етіологічних факторів.

Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів з нейтропенією для виявлення гарячки або інших симптомів інфекції, а у разі появи таких симптомів слід негайно провести лікування. Пацієнтам з тяжкою нейтропенією (абсолютна кількість нейтрофілів $< 1000/\text{мм}^3$) застосування препарату Зелдокс® слід припинити та проводити контроль кількості лейкоцитів до одужання.

Дисфагія. Дискінезія стравоходу та аспірація були пов'язані із застосуванням антипсихотичних лікарських засобів. Аспіраційна пневмонія часто є причиною захворюваності та летального наслідку у пацієнтів літнього віку, особливо у пацієнтів з прогресуючою деменцією, обумовленою хворобою Альцгеймера. Пацієнтам з ризиком виникнення аспіраційної пневмонії зипразидон та інші антипсихотичні лікарські засоби слід застосовувати з обережністю.

Регулювання температури тіла. Хоча під час проведення дореєстраційних досліджень зипразидону не повідомлялося про порушення здатності організму зменшувати внутрішню температуру тіла, випадки цього явища були пов'язані із застосуванням антипсихотичних препаратів. Слід з обережністю призначати зипразидон пацієнтам, які опиняться в умовах, що можуть призвести до підвищення центральної температури тіла, таких як посилене тренування, дія надвисоких температур, застосування супутніх лікарських засобів з холіноблокуючою активністю, або в умовах, які призводять до зневоднення.

Суїциди. Пацієнти із психотичним або біполярним розладом можуть вдатися до суїциду, тому медикаментозна терапія пацієнтів групи високого ризику повинна супроводжуватися ретельним наглядом. Рецепти на зипразидон слід виписувати на найменшу кількість капсул з метою зменшення ризику передозування.

Лабораторні аналізи. У пацієнтів з ризиком значних порушень рівня електролітів, яким планують терапію зипразидоном, слід визначити рівень калію і магнію в сироватці крові на вихідному рівні. Зниження рівня калію та магнію в сироватці крові слід усунути перед початком лікування. У пацієнтів, які починають приймати діуретики під час застосування зипразидону, необхідно періодично відслідковувати рівні калію і магнію в сироватці крові. Слід припинити

застосування зипразидону пацієнтам, у яких встановлено, що показник QTc постійно > 500 мсек.

Пацієнти із супутніми захворюваннями. Клінічний досвід застосування зипразидону пацієнтам із декількома супутніми системними захворюваннями обмежений.

Зипразидон не оцінювали і не застосовували достатньою мірою під час терапії пацієнтів з нещодавнім інфарктом міокарда або із захворюванням, що супроводжується нестабільною роботою серця. Пацієнти з такими діагнозами були виключені з дореєстраційних клінічних досліджень. У зв'язку із ризиком подовження інтервалу QTc та ризиком розвитку ортостатичної гіпотензії при застосуванні зипразидону препарат слід призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями з боку серця.

Здатність порушувати когнітивну та моторну функції. Сонливість була найбільш поширеною побічною реакцією, про яку повідомлялося у пацієнтів, які застосовували зипразидон. Під час 4- та 6-тижневих плацебо-контрольованих досліджень випадки сонливості були зареєстровані у 14 % пацієнтів, які отримували зипразидон, порівняно з 7 % пацієнтів, які отримували плацебо. У ході короткострокових клінічних досліджень сонливість призвела до припинення лікування у 0,3 % пацієнтів. Оскільки зипразидон може призводити до порушення свідомості, мислення або моторних навичок, пацієнтів слід попередити про необхідність дотримуватись обережності при виконанні дій, що потребують пильності, таких як керування транспортними засобами (у тому числі і автомобілями) або небезпечними приладами, доти, доки пацієнти не будуть повністю впевнені в тому, що лікування зипразидоном не впливає на них негативним чином.

Пріапізм. При застосуванні антипсихотичних препаратів, включаючи зипразидон, повідомлялося про випадки розвитку пріапізму. Ця побічна реакція, як і при застосуванні інших психотропних препаратів, не має дозозалежного характеру та не корелює з тривалістю лікування.

Гіперпролактинемія. Як і інші препарати-антагоністи дофамінових рецепторів D₂, зипразидон може підвищувати рівень пролактину. При застосуванні препаратів, що підвищують рівень пролактину, повідомлялося про розвиток таких порушень, як галакторея, аменорея, гінекомастія та імпотенція. Тривала гіперпролактинемія на фоні гіпогонадізму може призводити до зниження щільності кісток.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження репродуктивної токсичності зипразидону продемонстрували наявність несприятливого впливу на репродуктивний процес при застосуванні доз, асоційованих з токсичним впливом на материнський організм та/або седативною дією. Ознак тератогенної дії препарату виявлено не було.

Досліджень застосування препарату вагітними жінками не проводили.

Оскільки досвід застосування зипразидону жінкам у період вагітності обмежений, зипразидон не рекомендується призначати вагітним за винятком випадків, коли очікувана користь для матері є більшою за потенційний ризик для плода.

Новонароджені, матері яких застосовували антипсихотичні препарати (включаючи зипразидон) протягом 3 триместру вагітності, входять до групи ризику виникнення після народження побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни; ступінь тяжкості та тривалість таких явищ після пологів можуть бути різними. Повідомлялося про розвиток збудження, гіпертонії, гіпотонії, тремору, сонливості, дихальної недостатності або порушень годування. Тому за станом таких новонароджених слід ретельно спостерігати. Зелдокс® не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли застосування препарату є безсумнівно необхідним. За необхідності відміни препарату під час вагітності не слід припиняти застосування раптово.

Годування груддю. Стандартних і належним чином контрольованих досліджень за участю жінок, які годують груддю, не проводилося. В одному випадку повідомлялося, що зипразидон виявляється в грудному молоці. Пацієнткам слід рекомендувати утримуватись від годування груддю, якщо вони застосовують зипразидон. Якщо застосування цього лікарського препарату необхідне, то грудне вигодовування слід припинити.

Фертильність

Стандартних і належним чином контрольованих досліджень за участю жінок і чоловіків, які отримують зипразидон, не проводилося.

Контрацепція. Жінкам репродуктивного віку, які отримують зипразидон, необхідно рекомендувати використовувати належні методи контрацепції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Зипразидон може спричиняти сонливість та впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами. Слід попередити про це пацієнтів, яким, можливо, доведеться сідати за кермо або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі. Рекомендована доза для невідкладного лікування шизофренії та біполярної манії становить 40 мг двічі на добу під час прийому їжі. Залежно від індивідуальних особливостей клінічного стану, добова доза у подальшому може бути підвищена до максимального рівня, що становить 80 мг двічі на добу. За наявності показань, максимальну рекомендовану добову дозу можна застосовувати вже на 3 день лікування. Дуже важливо не перевищувати максимальну добову дозу, оскільки профіль безпеки для доз, що перевищують 160 мг на добу, не підтверджений, а застосування зипразидону пов'язане із дозозалежним подовженням інтервалу QT (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Для підтримуючого лікування пацієнтів із шизофренією зипразидон слід застосовувати у мінімальній ефективній дозі. У багатьох випадках достатнім може виявитись застосування 20 мг препарату двічі на добу.

Пацієнти літнього віку. Зазвичай не показано знижувати початкову дозу препарату для пацієнтів віком від 65 років, але таку можливість слід розглядати за наявності відповідних

клінічних факторів.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Пацієнти із порушенням функції нирок не потребують корекції дози препарату (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки. При застосуванні препарату пацієнтам з печінковою недостатністю слід розглянути можливість застосування нижчих доз (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Діти.

Шизофренія. Безпека та ефективність застосування зипразидону для лікування пацієнтів дитячого віку з шизофренією не встановлена (див. розділ «Особливості застосування»).

Залежність.

Зипразидон систематично не вивчався у дослідженнях на тваринах або за участю людей на предмет його імовірного зловживання, звикання або фізичної залежності. Під час клінічних досліджень не виявлено жодної зміни в поведінці, що вказує на підвищений потяг до цих ліків, спостереження не були систематичними, і на основі цього обмеженого досвіду не можна спрогнозувати ступінь вживання не за призначенням або зловживання після виходу зипразидону на ринок. Отже, пацієнтів слід ретельно оцінювати з приводу залежності від препаратів в анамнезі, і таких пацієнтів слід уважно спостерігати на предмет вживання не за призначенням або зловживання зипразидоном (наприклад, розвиток звикання, збільшення дози, поведінка пошуку ліків).

Передозування.

Досвід передозування зипразидону обмежений. Найбільша разова доза зипразидону, застосування якої було документально підтверджене, становить 12800 мг. При цьому повідомлялося про розвиток екстрапірамідної симптоматики; тривалість інтервалу QTc становила 446 мс (без наслідків з боку серця). Зазвичай при передозуванні найчастіше повідомлялося про екстрапірамідні симптоми, сонливість, тремор та відчуття тривоги.

Можливість розвитку загальмування, судом або дистонічних реакцій з боку голови та шиї внаслідок передозування може створювати ризик аспірації при індукованому блюванні. Слід негайно розпочинати моніторинг стану серцево-судинної системи, включаючи електрокардіографічний моніторинг, з метою виявлення можливого розвитку аритмії. Специфічного антидоту при передозуванні зипразидоном не існує.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень зипразидон перорально застосовували близько 6500 дорослих (див. розділ «Фармакодинаміка»). Найбільш поширеними побічними реакціями у ході клінічних досліджень шизофренії були безсоння, сонливість, головний біль і збудження. Найбільш поширеними побічними реакціями під час клінічних досліджень біполярної манії були седативний ефект, головний біль і сонливість.

Нижче наведено побічні реакції, виявлені у контрольованих дослідженнях шизофренії та біполярної манії.

Побічні реакції наведено за класами та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (неможливо встановити за наявною інформацією).

Побічні реакції, зазначені нижче, можуть також бути пов'язані з основними захворюваннями та/або із застосуванням супутніх лікарських засобів.

Розлади імунітету.

Нечасто: гіперчутливість.

Рідко: анафілактична реакція.

Інфекції та інвазії.

Часто: риніт.

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи.

Рідко: лімфопенія, підвищена кількість еозинофілів.

Розлади з боку ендокринної системи.

Нечасто: гіперпролактинемія.

Розлади метаболізму та травлення.

Нечасто: підвищення апетиту.

Рідко: гіпокальціємія.

Розлади з боку психіки.

Дуже часто: безсоння.

Часто: манія, збудження, відчуття тривоги, неспокій.

Нечасто: панічні атаки, нічні жахи, нервозність, симптоми депресії, зниження лібідо.

Рідко: гіпоманія, брадифренія, аноргазмія, сплосчений афект.

Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: сонливість, головний біль.

Часто: дистонія, екстрапірамідні розлади, паркінсонізм, пізня дискінезія, дискінезія, гіпертонус, акатізія, тремор, запаморочення, седативний ефект.

Нечасто: синкопе, великі судомні напади, атаксія, акінезія, синдром неспокійних ніг, порушення ходи, слинотеча, парестезія, гіпестезія, дизартрія, порушення уваги, гіперсомнія, летаргія.

Рідко: зловящий нейролептичний синдром, серотоніновий синдром, параліч лицьового нерва, парез.

Розлади з боку органів зору.

Часто: затьмарення зору, порушення зору.

Нечасто: спазм погляду, фотофобія, сухість очей.

Рідко: амбліопія, свербіж очей.

Розлади з боку органів слуху та рівноваги.

Нечасто: вертиго, дзвін у вухах, біль у вусі.

Розлади з боку серця.

Часто: тахікардія.

Нечасто: прискорене серцебиття.

Рідко: шлуночкова тахікардія типу *torsade de pointes*.

Розлади з боку судинної системи.

Часто: артеріальна гіпертензія.

Нечасто: гіпертонічний криз, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія.

Рідко: систолічна гіпертензія, діастолічна гіпертензія, нестабільний артеріальний тиск.

Невідомо: венозна емболія.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Нечасто: відчуття стиснення у горлі, диспное, біль у ротоглотці.

Рідко: ларингоспазм, гикавка.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: блювання, діарея, нудота, запор, надмірна секреція слини, сухість у роті, диспепсія.

Нечасто: дисфагія, гастрит, гастроєзофагеальний рефлюкс, дискомфорт у животі, розлад з боку язика, метеоризм.

Рідко: рідкі випорожнення.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: висипання.

Нечасто: кропив'янка, макулопапульозні висипання, акне, алопеція.

Рідко: реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), псоріаз, ангіоневротичний набряк, алергічний дерматит, набряк обличчя, еритема, папульозні висипання, подразнення шкіри.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Часто: ригідність м'язів.

Нечасто: кривошия, судоми м'язів, біль у кінцівках, дискомфорт з боку опорно-рухового апарату, скутість суглобів.

Рідко: тризм.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи.

Нечасто: нетримання сечі, дизурія.

Рідко: затримка сечі, енурез.

Вагітність, післяродові та перинатальні стани.

Рідко: синдром відміни препарату в новонародженого.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: порушення статевої функції у чоловіків.

Нечасто: галакторея, гінекомастія, аменорея.

Рідко: пріапізм, посилення ерекції, еректильна дисфункція.

Розлади загального характеру та реакції у місці введення препарату.

Часто: пірексія, біль, астения, підвищена стомлюваність.

Нечасто: дискомфорт у ділянці грудної клітки, відчуття спраги.

Рідко: відчуття жару.

Лабораторні дослідження.

Часто: зменшення маси тіла, збільшення маси тіла.

Нечасто: подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, відхилення від норми результатів функціональних проб печінки.

Рідко: підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові.

У коротко- та довгострокових дослідженнях шизофренії із застосуванням зипразидону епізоди тоніко-клонічних судом та артеріальної гіпотензії спостерігали нечасто, у менш ніж 1 % пацієнтів, які застосовували зипразидон.

Зипразидон спричиняє залежне від дози подовження інтервалу QT легкої або помірної тяжкості (див. розділ «Фармакодинаміка»). У ході клінічних досліджень шизофренії спостерігали подовження інтервалу від 30 до 60 мс на 12,3 % (976 з 7941) ЕКГ-плівок у групі лікування зипразидоном та на 7,5 % (73 з 975) ЕКГ-плівок у групі плацебо. Подовження інтервалу на > 60 мс спостерігали на 1,6 % (128 з 7941) ЕКГ-плівок у групі лікування

зипразидоном та на 1,2 % (12 з 975) ЕКГ-плівок у групі плацебо. Збільшення інтервалу QTс до величин, більших за 500 мс, спостерігали у 3 з 3266 (0,1 %) пацієнтів, які застосовували зипразидон, та у 1 з 538 (0,2 %) пацієнтів з групи плацебо. Результати клінічних досліджень біполярної манії продемонстрували порівнянні результати.

Під час довгострокового підтримуючого лікування в межах клінічних досліджень шизофренії у пацієнтів, які застосовували зипразидон, іноді спостерігали підвищення рівнів пролактину, але у більшості випадків таке підвищення нормалізувалося без припинення лікування. Крім того, його потенційні клінічні прояви (наприклад гінекомастія та збільшення молочних залоз) спостерігалися рідко.

Діти та підлітки з біполярною манією, підлітки з шизофренією. У плацебо-контрольованих дослідженнях біполярного розладу (вік пацієнтів 10–17 років) найчастішими побічними реакціями (про які повідомлялося із частотою > 10 %) були седативний ефект, сонливість, головний біль, стомлюваність, нудота та запаморочення. У плацебо-контрольованих дослідженнях шизофренії (вік пацієнтів 13–17 років) найчастішими побічними реакціями (про які повідомлялося із частотою > 10 %) були сонливість та екстрапірамідні розлади. Частота, тип та ступінь тяжкості побічних реакцій у цієї категорії пацієнтів були в цілому подібними з аналогічними показниками у дорослих пацієнтів з біполярними розладами або шизофренією, які застосовували зипразидон.

У клінічному дослідженні біполярного розладу та шизофренії за участю дітей застосування зипразидону було пов'язане із дозозалежним подовженням інтервалу QT легкого або помірного ступенів тяжкості, що за характером було подібним до подовження, виявленого у популяції дорослих пацієнтів. У ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень біполярного розладу за участю дітей не повідомлялося про розвиток тоніко-клонічних судом та артеріальної гіпотензії.

Досвід клінічних досліджень. Оскільки клінічні дослідження проводяться за дуже різних умов, частоту виникнення побічних реакцій у ході клінічних досліджень одного препарату не можна безпосередньо порівнювати із показником, отриманим у ході клінічних досліджень іншого препарату, і очікувати такої ж частоти на практиці.

У ході клінічних досліджень зипразидону брали участь приблизно 5700 пацієнтів та/або здорових добровольців, які отримували 1 дозу зипразидону або більше. Серед них понад 4800 були пацієнтами, які брали участь у дослідженнях ефективності багатократних доз; тривалість їх лікування становила приблизно 1831 пацієнто-рік. Умови та тривалість лікування зипразидоном включали відкриті та подвійно сліпі дослідження, дослідження у стаціонарних та амбулаторних пацієнтів, а також короткострокове та довгострокове застосування препарату. Інформацію про побічні реакції під час лікування препаратом отримували шляхом реєстрації добровільних повідомлень про побічні реакції, а також у результаті фізикальних обстежень, визначення основних показників життєдіяльності, маси тіла, показників лабораторних аналізів, ЕКГ та результатів офтальмологічних обстежень. Зазначена частота побічних реакцій відображає частку пацієнтів, у яких хоча б 1 раз спостерігалася зазначена побічна реакція, спричинена лікуванням. Реакцію вважали спричиненою лікуванням, якщо вона спостерігалася вперше або погіршувалася протягом терапії після оцінювання вихідного стану.

Побічні реакції, що спостерігалися у короткострокових плацебо-контрольованих

дослідженнях застосування зипразидону перорально.

Інформація нижче базується на результатах, отриманих під час короткострокових плацебо-контрольованих дореєстраційних досліджень за участю пацієнтів із шизофренією (об'єднання двох 6-тижневих та двох 4-тижневих досліджень з фіксованими дозами препарату) та біполярною манією (об'єднання двох 3-тижневих досліджень зі змінними дозами), які застосовували зипразидон у дозах від 10 до 200 мг/добу.

Нижчезазначені побічні реакції, пов'язані із застосуванням зипразидону, спостерігалися найчастіше (з частотою 5 % або вище) і не спостерігалися з еквівалентною частотою у пацієнтів, які отримували плацебо (частота для групи лікування зипразидоном щонайменше вдвічі більша, ніж для групи плацебо):

- дослідження шизофренії: сонливість, інфекції дихальних шляхів;
- дослідження біполярного розладу: сонливість, екстрапірамідні симптоми (включаючи екстрапірамідний синдром, гіпертонію, дистонію, дискінезію, гіпокінезію, тремор, параліч та судомні рухи. Жодна з цих побічних реакцій окремо не спостерігається з частотою понад 10 % в дослідженнях біполярної манії), запаморочення (включаючи запаморочення та переднепритомний стан), акатизія, порушення зорового сприйняття, астенія, блювання.

Шизофренія.

• *Побічні реакції, пов'язані з припиненням лікування.* Приблизно 4,1 % (29/702) пацієнтів, які застосовували зипразидон, припинили застосування препарату через побічні реакції, порівняно з приблизно 2,2 % (6/273) пацієнтів, які отримували плацебо. Найпоширенішою реакцією, пов'язаною з припиненням застосування препарату, було висипання, у тому числі 7 випадків припинення застосування препарату через висипання серед пацієнтів, які отримували зипразидон (1 %), порівняно з відсутністю таких у групі плацебо.

• *Побічні реакції, що виникали з частотою 2 % або більше.* Нижче наведено побічні реакції, що були спричинені лікуванням та спостерігалися у 2 % пацієнтів або більше впродовж екстреної терапії (тривалістю до 6 тижнів), переважно у пацієнтів із шизофренією, які застосовували зипразидон, та частота яких у пацієнтів, які отримували зипразидон, була більшою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (показник частоти округлений до цілого числа).

Пацієнти, які повідомляли про побічні реакції при застосуванні зипразидону (N=702) та плацебо (N=273) відповідно (наведено як «пацієнти, які застосовували зипразидон»/«пацієнти, які застосовували плацебо», %):

- *організм у цілому:* астенія – 5/3; випадкова травма – 4/2; біль у грудях – 3/2;

- *розлади з боку серцево-судинної системи:* тахікардія – 2/1;

- *розлади з боку травної системи:* нудота – 10/7; запор – 9/8; диспепсія – 8/7; діарея – 5/4; сухість у роті – 4/2; анорексія – 2/1;

- *розлади з боку нервової системи:* екстрапірамідні симптоми (термін включає такі побічні реакції: екстрапірамідний синдром, гіпертонія, дистонія, дискінезії, гіпокінезія, тремор, параліч та судомні рухи. Жодна з цих побічних реакцій окремо не спостерігається з частотою

понад 5 % при лікуванні шизофренії) – 14/8; сонливість – 14/7; акатизія – 8/7; запаморочення (термін включає запаморочення та переднепритомний стан) – 8/6;

- розлади з боку системи дихання: інфекція дихальних шляхів – 8/3; риніт – 4/2; посилений кашель – 3/1;

- розлади з боку шкіри та її придатків: висипання – 4/3; грибкове ураження шкіри – 2/1;

- розлади з боку органів чуття: порушення зорового сприйняття – 3/2.

- *Залежність побічних реакцій від дози.* Аналіз дозозалежної відповіді за підсумком 4 досліджень у пацієнтів з шизофренією виявив видиму залежність таких побічних реакцій від дози препарату: астения, постуральна артеріальна гіпотензія, анорексія, сухість у роті, посилене виділення слюни, артралгія, тривожність, запаморочення, дистонія, гіпертонія, сонливість, тремор, риніт, висипання та порушення зорового сприйняття.

- *Екстрапірамідні симптоми.* Частота повідомлень про екстрапірамідні симптоми (які включають такі побічні реакції, як екстрапірамідний синдром, гіпертонія, дистонія, дискінезія, гіпокінезія, тремор, параліч та судомні рухи) у пацієнтів, які отримували зипразидон у короткострокових плацебо-контрольованих дослідженнях шизофренії, становила 14 % порівняно з 8 % в групі плацебо. Об'єктивно отримані дані цих досліджень за шкалою Симпсона-Ангуса (для ЕПС) та шкалою Барнса (для акатизії) в цілому не виявили різниці між зипразидоном і плацебо.

- *Дистонія.* Ефекти класу лікарських засобів (симптоми дистонії, подовженого аномального скорочення груп м'язів) можуть спостерігатися у схильних до цього пацієнтів впродовж декількох перших днів лікування. Симптоми дистонії включають спазми м'язів шиї, інколи прогресуючі до стиснення в горлі, утрудненість ковтання, утрудненість дихання та/або протрузія язика. Ці симптоми можна спостерігати при застосуванні низьких доз, але при застосуванні більших доз антипсихотичних лікарських препаратів першого покоління вони спостерігаються частіше та з більшим ступенем тяжкості. Підвищений ризик виникнення гострої дистонії спостерігається у пацієнтів чоловічої статі та у пацієнтів молодшого віку.

- *Зміни основних показників життєдіяльності.* Застосування зипразидону пов'язане з ортостатичною артеріальною гіпотензією.

- *Зміни ЕКГ.* Застосування зипразидону пов'язане зі збільшенням інтервалу QTc. У дослідженнях шизофренії застосування зипразидону було пов'язане із середнім збільшенням частоти серцевих скорочень на 1,4 удару на хвилину порівняно зі збільшенням на 0,2 удару на хвилину у пацієнтів групи плацебо.

- *Інші побічні реакції, що спостерігалися протягом дореєстраційного оцінювання застосування зипразидону перорально.* Нижче за термінологією COSTART наведено побічні реакції, спричинені лікуванням, про які повідомлялося у пацієнтів із шизофренією, що отримували зипразидон у ході досліджень застосування багаторазових доз > 4 мг/день, (база даних – 3834 пацієнти). Були включені всі зареєстровані реакції, окрім таких: реакції, вже зазначені в інструкції для медичного застосування препарату; реакції, які були загальними та, як наслідок, малоінформативними; реакції, що були зареєстровані тільки 1 раз; реакції, що характеризувалися низькою ймовірністю розвитку в гострі, небезпечні для життя; реакції, які є частиною захворювання, що лікують, або в іншому випадку є частими фоновими реакціями; реакції, що вважаються малоймовірно пов'язаними із застосуванням препарату. Хоча реакції, про які повідомлялося, спостерігалися протягом лікування зипразидоном, вони не обов'язково

були ним спричинені. Побічні реакції додатково були розподілені на категорії залежно від системи організму та вказані у порядку зменшення частоти їх виникнення відповідно до таких визначень: часто – побічні реакції, що спостерігалися щонайменше у 1/100 пацієнтів ($\geq 1,0$ % пацієнтів) (у цьому списку наведено лише ті побічні реакції, які не були вказані в результатах плацебо-контрольованих досліджень); нечасто – побічні реакції, які спостерігалися з частотою від 1/100 до 1/1000 пацієнтів (у 0,1–1,0 % пацієнтів); рідко – побічні реакції, що спостерігалися менше ніж у 1/1000 пацієнтів ($< 0,1$ % пацієнтів).

Організм у цілому.

Часто: біль у животі, грипоподібний синдром, підвищення температури, випадкове падіння, набряк обличчя, гарячка, реакція фоточутливості, біль у боці, гіпотермія, дорожньо-транспортна пригода.

Розлади з боку серцево-судинної системи.

Часто: тахікардія, артеріальна гіпертензія, постуральна артеріальна гіпотензія.

Нечасто: брадикардія, стенокардія, фібриляція передсердь.

Рідко: AV-блокада першого ступеня, міжшлуночкова блокада, флебіт, емболія легеневої артерії, кардіомегалія, церебральний інсульт, геморагічний інсульт, глибокий тромбофлебіт, міокардит, тромбофлебіт.

Розлади з боку системи травлення.

Часто: анорексія, блювання.

Нечасто: ректальна кровотеча, дисфагія, набряк язика.

Рідко: кишкова кровотеча, жовтяниця, надмірне затвердіння калу, підвищення рівня гамаглутамілтрансептидази, кров при блюванні, холестатична жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, лейкоплакія ротової порожнини, жирова дистрофія печінки, мелена.

Розлади з боку ендокринної системи.

Рідко: гіпотиреоз, гіпертиреоз, запалення щитовидної залози.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія, екхімоз, лейкоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, лімфаденопатія.

Рідко: тромбоцитопенія, гіпохромна анемія, лімфоцитоз, моноцитоз, базофілія, лімфедема, поліцитемія, тромбоцитемія.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Нечасто: спрага, підвищення рівнів трансаміназ, периферичний набряк, гіперглікемія, підвищення рівня креатинінфосфокінази, підвищення рівня лужної фосфатази, гіперхолестеринемія, зневоднення, підвищення рівня лактатдегідрогенази, альбумінурія, гіпокаліємія.

Рідко: підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня креатиніну, гіперліпемія, гіпохолестеринемія, гіперкаліємія, гіпохлоремія, гіпоглікемія, гіпонатріємія, гіпопротеїнемія,

зниження толерантності до глюкози, подагра, гіперхлоремія, гіперурикемія, гіпокальціємія, гіпоглікемічна реакція, гіпомагніємія, кетоз, дихальний алкалоз.

Розлади з боку скелетно-м'язової системи.

Часто: міалгія.

Нечасто: тендосиновіт.

Рідко: міопатія.

Розлади з боку нервової системи.

Часто: тривожне збудження, екстрапірамідний синдром, тремор, дистонія, гіпертонія, дискінезія, ворожість, судомні рухи, парестезія, сплутаність свідомості, вертиго, гіпокінезія, гіперкінезія, порушення ходи, окулогірний криз, гіпестезія, атаксія, амнезія, ригідність за типом зубчастого колеса, делірій, гіпотонія, акінезія, дизартрія, абстинентний синдром, пізня дискінезія, хореоатетоз, диплопія, порушення координації, нейропатія.

Нечасто: параліч.

Рідко: міоклонус, ністагм, кривошия, навколоротова парестезія, опістотонус, посилення рефлексів, тризм.

Розлади з боку системи дихання.

Часто: задишка.

Нечасто: пневмонія, носова кровотеча.

Рідко: гемоптизис, ларингоспазм.

Розлади з боку шкіри та її придатків.

Нечасто: макулопапульозні висипання, кропив'янка, алопеція, екзема, ексfolіативний дерматит, контактний дерматит, везикулобульозні висипання.

Розлади з боку органів чуття.

Часто: грибкове ураження шкіри.

Нечасто: кон'юнктивіт, сухість очей, шум у вухах, блефарит, катаракта, фотофобія. *Рідко:* крововилив в око, порушення поля зору, кератит і кератокон'юнктивіт.

Розлади з боку сечостатевої системи.

Нечасто: імпотенція, порушення еякуляції, аменорея, гематурія, гіперменорея, лактація у жінок, поліурія, затримка сечі, метрорагія, статевая дисфункція у чоловіків, аноргазмія, глюкозурія.

Рідко: гінекомастія, вагінальна кровотеча, ніктурія, олігурія, порушення статевої функції у жінок, маткова кровотеча.

Біполярні розлади.

Екстрена терапія маніакальних або змішаних епізодів.

• *Побічні реакції, пов'язані з припиненням лікування.* Приблизно 6,5 % (18/279) пацієнтів, які застосовували зипразидон у короткострокових плацебо-контрольованих дослідженнях, припинили застосування препарату через побічні реакції порівняно з приблизно 3,7 % (5/136) пацієнтів, які отримували плацебо. Найпоширенішими реакціями, пов'язаними з припиненням застосування препарату серед пацієнтів, які приймали зипразидон, були акатизія, тривожність, депресія, запаморочення, дистонія, висипання та блювання, по 2 випадки припинення лікування на кожному з цих реакцій у пацієнтів, які отримували зипразидон (1 %), порівняно з відсутністю випадків припинення лікування у пацієнтів, які отримували плацебо, по одному пацієнту на дистонію та висипання (1 %) та жодного пацієнта в групі плацебо з рештою побічних реакцій.

• *Побічні реакції, що виникали з частотою 2 % або більше у пацієнтів, які застосовували зипразидон перорально у короткочасних плацебо-контрольованих дослідженнях.* Нижче наведено побічні реакції, що були спричинені лікуванням та спостерігалися у 2 % пацієнтів або більше впродовж екстреної терапії (тривалістю до 3 тижнів), переважно у пацієнтів з біполярною манією, які застосовували зипразидон, та частота яких у пацієнтів, які отримували зипразидон, була більшою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (показник частоти округлений до цілого числа).

Пацієнти, які повідомляли про побічні реакції при застосуванні зипразидону (N=279) та плацебо (N=136) відповідно (наведено як «пацієнти, які застосовували зипразидон»/ «пацієнти, які застосовували плацебо», %):

- *організм у цілому:* головний біль – 18/17; астенія – 6/2; випадкова травма – 4/1;

- *розлади з боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпертензія – 3/2;

- *розлади з боку травної системи:* нудота – 10/7; діарея – 5/4; сухість у роті – 5/4; блювання – 5/2; посилене виділення слини – 4/0; набряк язика – 3/1; дисфагія – 2/0;

- *порушення з боку кістково-м'язової системи:* міалгія – 2/0;

- *розлади з боку нервової системи:* сонливість – 31/12; екстрапірамідні симптоми (термін включає такі побічні реакції: екстрапірамідний синдром, гіпертонія, дистонія, дискінезії, гіпокінезія, тремор, параліч та судомні рухи. Жодна з цих побічних реакцій окремо не спостерігається з частотою, понад 10 % у дослідженнях біполярної манії) – 31/12; запаморочення (термін включає запаморочення та переднепритомний стан) – 16/7; акатизія – 10/5; тривожність – 5/4; гіпестезія – 2/1; розлади мовлення – 2/0;

- *розлади з боку системи дихання:* фарингіт – 3/1; задишка – 2/1;

- *розлади з боку шкіри та її придатків:* грибкове ураження шкіри – 2/1;

- *органи чуття:* порушення зорового сприйняття – 6/3.

Дослідження взаємодії залежно від статі не виявили жодної клінічно значущої відмінності в частоті побічних реакцій.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі і ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, в недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Капсули тверді по 20 мг, 40 мг та по 80 мг. По 14 капсул твердих у блістері, по 2 блістери у картонній коробці або по 10 капсул твердих у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Р-Фарм Джермані ГмбХ/R-Pharm Germany GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Генріх-Мак-Штрассе 35, 89257 Іллертіссен, Німеччина/

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

або□

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ /

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина /

Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

□ В інструкції, що буде вложена в картонну упаковку, буде зазначений лише один виробник (той, що був задіяний для випуску серії).