

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ралотекс, 10 мг, таблетки.

Ралотекс, 15 мг, таблетки.

Ралотекс, 20 мг, таблетки.

Ралотекс, 30 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: арипипразол.

Ралотекс, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг арипипразола.

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

Ралотекс, 15 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 15 мг арипипразола.

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

Ралотекс, 20 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 20 мг арипипразола.

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

Ралотекс, 30 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 30 мг арипипразола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Ралотекс, 10 мг, таблетки

Продолговатые двояковыпуклые таблетки розового цвета с возможным наличием более светлых и более темных вкраплений, с гравировкой «ARZ» и «10» на одной стороне.

Ралотекс, 15 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета с возможным наличием более темных вкраплений, с гравировкой «ARZ» и «15» на одной стороне.

Ралотекс, 20 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с гравировкой «ARZ» и «20» на одной стороне.

Ралотекс, 30 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки от светло-розового до розового цвета с возможным наличием более светлых и более темных единичных вкраплений, с гравировкой «ARZ» и «30» на одной стороне. Возможно наличие небольшой круглой вмятины посередине таблетки на стороне без гравировки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ралотекс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Шизофрения: острые приступы и поддерживающая терапия.
- Биполярное расстройство I типа: маниакальные эпизоды и поддерживающая терапия с целью предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством I типа, недавно перенесших маниакальный или смешанный эпизод.
- Дополнение к терапии препаратами лития или вальпроевой кислоты для лечения маниакальных или смешанных эпизодов в рамках биполярного расстройства I типа при наличии психотических симптомов или без них и поддерживающая терапия с целью предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством I типа.
- Дополнение к антидепрессивной терапии при большом депрессивном расстройстве.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Шизофрения

Рекомендуемая начальная доза – от 10 мг до 15 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза – обычно 15 мг в сутки. В клинических исследованиях показана эффективность препарата в дозах от 10 мг до 30 мг в сутки.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа

Монотерапия

Рекомендуемая начальная доза – 15 мг 1 раз в сутки. Изменение дозы при необходимости производится с интервалом не менее 24 часов. В клинических исследованиях при маниакальных эпизодах продемонстрирована эффективность препарата в дозах 15–30 мг в сутки при приеме в течение 3–12 недель. Безопасность доз выше 30 мг в сутки в клинических исследованиях не оценивалась.

При наблюдении за пациентами с биполярным расстройством I типа, перенесшими маниакальный или смешанный эпизод, у которых отмечалась стабилизация симптомов на фоне приема арипипразола (15 мг в сутки или 30 мг в сутки при начальной дозе 30 мг в сутки) в течение 6 недель, затем – 6 месяцев и далее – в течение 17 месяцев, установлен благоприятный эффект такой поддерживающей терапии. Следует периодически обследовать пациентов для определения необходимости продолжения поддерживающей терапии.

Дополнение к терапии препаратами лития или вальпроевой кислоты для лечения маниакальных или смешанных эпизодов в рамках биполярного расстройства I типа

Рекомендованная начальная доза – от 10 мг до 15 мг 1 раз в сутки, поддерживающая доза – 15 мг в сутки. Доза может быть увеличена до 30 мг в сутки в зависимости от клинических показаний. При наблюдении за пациентами с биполярным расстройством I типа установлен благоприятный эффект поддерживающей терапии арипипразолом в дозе от 10 мг до 30 мг в сутки в качестве дополнения к терапии препаратами лития или вальпроевой кислоты. Следует периодически обследовать пациентов для определения необходимости продолжения поддерживающей терапии.

Дополнительная терапия при большом депрессивном расстройстве

В качестве дополнения к лечению антидепрессантами рекомендуется назначать арипипразол в начальной дозе 5 мг в сутки, при необходимости и хорошей переносимости терапии суточную дозу арипипразола можно еженедельно увеличивать на 5 мг до максимальной не более 15 мг в сутки.

Препарат Ралотекс не может обеспечить рекомендуемую начальную дозу 5 мг.

Длительность терапии по всем указанным выше показаниям не установлена, необходимо регулярно проводить обследование пациента на предмет возможности отмены терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы при назначении арипипразола пациентам с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы при назначении арипипразола пациентам с печеночной недостаточностью не требуется. Пациентам с печеночной недостаточностью дозу 30 мг в сутки назначают с осторожностью.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекция дозы обычно не требуется. Однако вследствие повышенной чувствительности у пациентов этой популяции следует учитывать применение более низких начальных доз.

Пол

Режим дозирования арипипразола для пациентов обоего пола одинаков.

Курение

Режим дозирования арипипразола для курящих и некурящих пациентов одинаков.

Режим дозирования при сопутствующей терапии

При одновременном применении арипипразола и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин) доза арипипразола должна быть уменьшена наполовину. При отмене ингибиторов CYP3A4 доза арипипразола должна быть увеличена. При одновременном применении арипипразола и мощных ингибиторов изофермента CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) доза арипипразола должна быть уменьшена как минимум наполовину. При отмене ингибиторов изофермента CYP2D6 доза арипипразола должна быть увеличена.

Арипипразол следует применять без изменения режима дозирования, если он назначен в качестве дополнительной терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством. При одновременном применении арипипразола и мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) и CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин) доза арипипразола должна быть уменьшена на 3/4 (то есть до 25 % обычной дозы). При отмене ингибиторов изоферментов CYP2D6 и/или CYP3A4 доза препарата арипипразола должна быть увеличена.

При одновременном применении арипипразола и мощных, умеренных или слабых ингибиторов изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 доза арипипразола может быть первоначально уменьшена на 3/4 (то есть до 25 % обычной дозы), а потом увеличена для достижения оптимального клинического результата.

При назначении арипипразола пациентам с низкой активностью изофермента CYP2D6 первоначально доза арипипразола должна быть уменьшена наполовину, а потом увеличена для достижения оптимального клинического результата. При одновременном применении арипипразола и мощного ингибитора изофермента CYP3A4 пациентам с низкой активностью изофермента CYP2D6 доза арипипразола должна быть уменьшена на 3/4 (то есть до 25 % обычной дозы).

При одновременном применении арипипразола и потенциальных индукторов изофермента CYP3A4 (карбамазепин) доза арипипразола должна быть увеличена в 2 раза. При отмене индукторов изофермента CYP3A4 доза арипипразола должна быть уменьшена до 10–15 мг в сутки.

Дети

Безопасность и эффективность арипипразола у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, 1 раз в день, независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к арипипразолу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Период грудного вскармливания.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца или перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность или нарушения проводимости), цереброваскулярные заболевания, эпилепсия, состояния, предрасполагающие к развитию артериальной гипотензии (дегидратация, гиповолемия, применение гипотензивных лекарственных средств) в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии, судорожные припадки или заболевания, при которых возможны судороги, повышенный риск развития гипертермии (например, интенсивные физические нагрузки, перегревание, применение м-холиноблокаторов, дегидратация, так как нейролептики способны нарушать терморегуляцию), у пациентов с повышенным риском развития аспирационной пневмонии из-за риска нарушения моторной функции пищевода и аспирации, у пациентов с ожирением или сахарным диабетом в семейном анамнезе, у пациентов с высоким риском суицида (психотические заболевания, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство), у лиц в возрасте 18–24 года в связи с риском суицидального поведения, беременность.

Особые указания

При применении антипсихотических средств (нейролептиков) терапевтическое действие развивается от нескольких дней до нескольких недель. В течение этого периода необходимо наблюдать за состоянием пациента.

Суицидальные попытки

Суицидальное поведение часто наблюдается при психотических расстройствах и нарушениях настроения. В некоторых случаях суицидальное поведение возникает в начале лечения или при смене антипсихотического препарата, в том числе при применении арипипразола. Лечение нейролептиками у пациентов группы высокого риска должно проводиться под тщательным наблюдением. В эпидемиологических исследованиях показано отсутствие повышенного риска суицидального поведения при применении арипипразола по сравнению с другими антипсихотиками у взрослых пациентов с шизофренией или биполярным расстройством. Данных для оценки риска у более молодых пациентов (в возрасте младше 18 лет) недостаточно, однако известно, что риск суицида сохраняется в течение первых 4 недель лечения атипичными антипсихотиками, включая арипипразол.

Сердечно-сосудистые заболевания

Арипипразол следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда или ишемическая болезнь сердца в анамнезе, сердечная недостаточность, нарушение проводимости), цереброваскулярными нарушениями, факторами риска развития артериальной гипотензии (дегидратация, гиповолемия, применение гипотензивных препаратов) или артериальной гипертензией, включая прогрессирующую и злокачественную.

При применении антипсихотиков может развиваться тромбоз вен. Поскольку у пациентов, получающих такие препараты, могут быть предрасполагающие факторы к венозной тромбоэмболии, следует проводить тщательное обследование пациентов до начала лечения арипипразолом для выявления всех возможных факторов риска и принимать профилактические меры во время лечения.

Удлинение интервала QT

В клинических исследованиях частота случаев удлинения интервала QT у пациентов при применении арипипразола была сопоставима с группой плацебо. Однако, как и при применении других антипсихотиков, у пациентов с семейным анамнезом удлинения интервала QT следует соблюдать осторожность при назначении арипипразола.

Поздняя дискинезия

В клинических исследованиях длительностью 1 год или менее в ходе лечения арипипразолом наблюдались нечастые случаи поздней дискинезии. В случае появления у пациента на фоне лечения арипипразолом объективных или субъективных симптомов поздней дискинезии показано снижение дозы или отмена препарата. Подобные симптомы могут сохраняться в течение определенного времени или даже усиливаться после отмены лечения.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС представляет собой потенциально летальный комплекс симптомов, развивающийся на фоне применения антипсихотиков. В клинических исследованиях арипипразола случаи развития ЗНС были редки. ЗНС проявляется повышением температуры тела, мышечной ригидностью, нарушениями психики и нестабильностью вегетативной нервной системы (нестабильность пульса и артериального давления, тахикардия, потливость и аритмии). Кроме того, могут отмечаться повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. Однако повышение КФК в плазме крови и рабдомиолиз необязательно свидетельствует о развитии ЗНС.

В случае возникновения симптомов ЗНС или необъяснимой лихорадки без дополнительных клинических проявлений ЗНС все нейролептики, включая арипипразол, должны быть отменены.

Судороги

В клинических исследованиях арипипразола судорожные приступы развивались нечасто. Арипипразол следует с осторожностью применять у пациентов с судорожными расстройствами в анамнезе или при наличии состояний, приводящих к развитию судорожных приступов.

Пожилые пациенты с психозами на фоне деменции

Повышенная смертность

По результатам трех плацебо-контролируемых исследований у пациентов пожилого возраста (56–99 лет, средний возраст 82,4 года) с психозами, обусловленными болезнью Альцгеймера, на фоне терапии арипипразолом отмечен повышенный риск смерти в сравнении с группой плацебо.

Смертность в группе пациентов, получающих лечение арипипразолом, в сравнении с группой плацебо составила 3,5 % и 1,7 % соответственно. Несмотря на то, что причины смерти были различными, большую часть из них составляли сердечно-сосудистые (например, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть) или инфекционные (например, пневмония).

Цереброваскулярные нежелательные реакции

В тех же исследованиях у пациентов (средний возраст 84 года; возрастной диапазон 78–88 лет) отмечалось развитие цереброваскулярных нежелательных реакций (НР) (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая таковые с летальными исходами. В целом у 1,3 % пациентов группы арипипразола возникали цереброваскулярные НР в сравнении с 0,6 % в группе плацебо. Различия не достигали статистической значимости. Однако в одном исследовании с фиксированной дозой отмечена статистически значимая зависимость частоты цереброваскулярных НР от дозы у пациентов группы арипипразола. Арипипразол не показан для лечения психозов на фоне деменции.

Гипергликемия и сахарный диабет

Гипергликемия, в отдельных случаях выраженная и сопровождающаяся кетоацидозом или гиперосмолярной комой с летальным исходом, была отмечена у пациентов, принимавших атипичные нейролептики. Развитию тяжелых осложнений могли способствовать факторы риска, такие как ожирение и наследственная отягощенность по сахарному диабету. В клинических исследованиях арипипразола не отмечены значимые различия в частоте развития гипергликемических НР (включая сахарный диабет) или гипергликемии по сравнению с плацебо. На основании имеющихся данных нельзя провести прямое сравнение частоты гипергликемических НР на фоне применения препарата арипипразола и других атипичных антипсихотиков. Все пациенты, принимающие атипичные нейролептики, включая арипипразол, подлежат тщательному контролю симптомов гипергликемии (усиленная жажда, учащенное мочеиспускание, полифагия, слабость). У пациентов с сахарным диабетом или факторами риска сахарного диабета следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Гиперчувствительность

Как и при применении других лекарственных препаратов, при лечении арипипразолом возможно развитие реакций гиперчувствительности, проявляющихся аллергической симптоматикой.

Увеличение массы тела

У пациентов с шизофренией или биполярной манией часто наблюдается повышение массы тела, связанное с коморбидными расстройствами, приемом вызывающих повышение массы тела антипсихотиков, недостаточной двигательной активностью. Повышение массы тела может приводить к тяжелым осложнениям. В пострегистрационных исследованиях арипипразола отмечено повышение массы тела пациентов. Однако обычно оно наблюдалось на фоне значимых факторов риска, таких как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы или аденома гипофиза в анамнезе у взрослых пациентов. В клинических исследованиях с участием пациентов подросткового возраста, страдающих биполярной манией, на фоне лечения арипипразолом было показано повышение массы тела через 4 недели. Необходимо контролировать массу тела у подростков с биполярной манией. При существенном повышении массы тела может быть показано снижение дозы.

Дисфагия

При применении нейролептиков отмечались случаи нарушений перистальтики пищевода и аспирации.

Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с факторами риска развития аспирационной пневмонии

Патологическое влечение к азартным играм и другие нарушения контроля побуждений

При приеме арипипразола у пациентов может возникнуть повышенное влечение, особенно к азартным играм, и неспособность контролировать эти побуждения.

Сообщалось также о повышенном половом влечении, непреодолимом влечении к покупкам, переедании или компульсивном приеме пищи, а также о других импульсивных и компульсивных расстройствах поведения. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны сообщать о развитии ранее не наблюдавшихся побуждений или о повышении влечения к азартным играм, полового влечения, непреодолимого влечения к покупкам, переедания или компульсивного приема пищи или других побуждений при лечении арипипразолом. Следует отметить, что симптомы нарушения контроля побуждений могут быть связаны с основным заболеванием, однако сообщалось о случаях прекращения симптомов при снижении дозы или отмене препарата. Несвоевременная диагностика развития нарушений контроля побуждений может нанести вред пациенту и другим лицам. В случаях развития нарушений контроля побуждений следует решить вопрос о снижении дозы препарата или его отмене.

Пациенты с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)

Несмотря на высокую частоту сопутствующей патологии биполярного расстройства I типа и СДВГ, данные по безопасности одновременного применения арипипразола и психостимулирующих средств ограничены. Поэтому следует соблюдать особую осторожность при их одновременном применении.

Падения

Применение арипипразола может вызывать сонливость, ортостатическую гипотензию, двигательные и сенсорные расстройства, что может привести к падению. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов из группы высокого риска (например, пациенты пожилого возраста или ослабленные пациенты) и учитывать применение более низких начальных доз (см. раздел 4.2.).

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В связи со свойственным арипипразолу антагонизмом к альфа-1-адренорецепторам существует вероятность усиления эффекта некоторых антигипертензивных средств.

Поскольку арипипразол оказывает влияние на центральную нервную систему (ЦНС), следует соблюдать осторожность при одновременном приеме с алкоголем или другими препаратами, влияющими на ЦНС, так как это может привести к усилению НР, например, седации (см. раздел 4.8.).

Следует соблюдать осторожность при применении арипипразола с лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения электролитного баланса.

Влияние других лекарственных препаратов на арипипразол

Фамотидин

Не выявлено клинически значимого влияния блокатора гистаминовых H₂-рецепторов фамотидина, вызывающего угнетение секреции соляной кислоты в желудке, на арипипразол, несмотря на снижение скорости всасывания арипипразола.

Известны различные пути метаболизма арипипразола, в т. ч. с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, за исключением CYP1A. Поэтому не требуется коррекция дозы препарата у курильщиков.

Хинидин и другие ингибиторы CYP2D6

В исследовании у здоровых добровольцев мощный ингибитор изофермента CYP2D6 (хинидин) повышал AUC арипипразола на 107 %, при этом C_{max} оставалась неизменной. AUC и C_{max} дегидроарипипразола, активного метаболита, снижались на 32 % и 47 % соответственно. В связи с этим необходимо уменьшать дозу арипипразола приблизительно в два раза при его совместном применении с хинидином. Другие мощные ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, могут оказывать сходные эффекты, следовательно, необходимо сходное снижение дозы.

Кетоконазол и другие ингибиторы CYP3A4

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев мощный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол) повышал AUC и C_{max} арипипразола на 63 % и 37 % соответственно. AUC и C_{max} дегидроарипипразола увеличивались на 77 % и 43 % соответственно. У медленных метаболизаторов CYP2D6 комбинированное применение мощных ингибиторов CYP3A4 может приводить к повышению плазменных концентраций арипипразола по сравнению с быстрыми метаболизаторами CYP2D6. В случае необходимости комбинированного применения кетоконазола и других мощных ингибиторов CYP3A4 с арипипразолом

необходимо оценить, не превышает ли риск применения возможную пользу. При комбинированном применении с кетоконазолом следует приблизительно вдвое уменьшить назначенную дозу арипипразола. Ожидается, что другие мощные ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, могут оказывать сходные эффекты, следовательно, в этом случае также рекомендовано снижение дозы (см. раздел 4.2.).

При отмене ингибиторов CYP2D6 или CYP3A4 необходимо повысить дозу арипипразола до применяемой пациентом до назначения сопутствующей терапии.

При применении слабых ингибиторов CYP3A4 (например, дилтиазем) или CYP2D6 (например, эсциталопрам) в комбинации с арипипразолом следует ожидать небольшое повышение концентрации арипипразола в плазме крови.

Карбамазепин и другие индукторы CYP3A4

При комбинированном применении карбамазепина, мощного индуктора CYP3A4, и арипипразола внутри у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством геометрические средние значения C_{max} и AUC арипипразола были соответственно на 68 % и 73 % ниже в сравнении с монотерапией арипипразолом в дозе 30 мг. Геометрические средние значения C_{max} и AUC дегидроарипипразола при комбинированном применении с карбамазепином снижались на 69 % и 71 % соответственно в сравнении с монотерапией арипипразолом.

Доза арипипразола должна быть увеличена вдвое при комбинированном применении с карбамазепином. Можно ожидать, что другие мощные индукторы CYP3A4 (такие как рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренз, невирапин и препараты Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) оказывают сходные эффекты, следовательно, рекомендовано точно такое же повышение дозы. При отмене мощного индуктора CYP3A4 необходимо снизить дозу арипипразола до рекомендованного уровня.

Вальпроат и литий

При комбинированном применении вальпроата или лития не обнаружены клинически значимые изменения концентраций арипипразола, поэтому коррекция его дозы не требуется.

Серотониновый синдром

Сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома у принимавших арипипразол пациентов. Возможные проявления этого состояния особенно часто возникают при совместном применении с другими серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), или препаратами, которые могут повышать концентрации арипипразола (см. раздел 4.8.).

Влияние арипипразола на другие лекарственные препараты

В клинических исследованиях арипипразола в дозе 10–30 мг в сутки не отмечался значимый эффект на метаболизм субстратов CYP2D6 (соотношение декстрометорфана/3-метоксиморфинана), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, не было показано, что арипипразол и дегидроарипипразол влияют на CYP1A2-опосредованный метаболизм *in vitro*. Таким образом, маловероятно, что арипипразол оказывает клинически значимое влияние на лекарственные препараты, метаболизируемые этим ферментом.

Одновременный прием лития, ламотриджина или вальпроата с арипипразолом не приводит к клинически значимому изменению концентраций лития, ламотриджина или вальпроата.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных не проводилось. Неизвестно, может ли применение арипипразола у беременной оказывать вредное

воздействие на плод или вызывать нарушение репродуктивной функции. Известно, что у новорожденных, матери которых принимали нейролептики в течение III триместра беременности, в послеродовом периоде существует риск развития экстрапирамидных расстройств и/или синдрома отмены. У новорожденных отмечались возбуждение, мышечная гипертония или гипотония, тремор, сонливость, респираторный дистресс-синдром, нарушения при кормлении. Данные симптомы имели различную степень тяжести, иногда они проходили без лечения, тогда как в других случаях новорожденные нуждались в интенсивной терапии и продолжительной госпитализации. При применении арипипразола развитие у новорожденных подобной симптоматики отмечалось очень редко. Следует предупредить пациенток, что они должны немедленно сообщить врачу о наступлении беременности на фоне лечения, следует также информировать врача о планируемой беременности.

Арипипразол может приниматься во время беременности, только если потенциальная польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Арипипразол проникает в грудное молоко. При применении арипипразола грудное вскармливание следует отменить.

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

Арипипразол оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами ввиду его возможного воздействия на нервную систему и зрение, например, развития седации, сонливости, обморока, нечеткости зрения, диплопии (см. раздел 4.8.). Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. Пациентов следует предупреждать о необходимости соблюдать осторожность до тех пор, пока пациенты не удостоверятся, что препарат не оказывает на них негативного влияния.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенные НР, зарегистрированные в ходе плацебо-контролируемых исследований, включают акатизию и тошноту, которые отмечали более чем у 3 % пациентов, принимавших арипипразол внутрь.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы частоты встречаемости НР перечислены в порядке уменьшения серьезности.

Частота НР в ходе пострегистрационного периода наблюдения не может быть определена, поскольку информация была получена из спонтанных сообщений. Поэтому частота встречаемости данных НР классифицирована как «частота неизвестна».

	Часто	Нечасто	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и			Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения

лимфатической системы			
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции (анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая припухлость и отек языка, отек лица, кожный зуд, крапивницу)
Эндокринные нарушения		Гиперпролактинемия	Диабетическая гиперосмолярная кома, диабетический кетоацидоз
Нарушения метаболизма и питания	Сахарный диабет	Гипергликемия	Гипонатриемия, анорексия, уменьшение массы тела, увеличение массы тела
Психические нарушения	Бессонница, беспокойство, тревога	Депрессия, гиперсексуальность	Попытки суицида, суицидальные мысли, завершённый суицид (см. раздел 4.4.), патологическое влечение к азартным играм, нарушения контроля побуждений, компульсивное переедание, компульсивные (неконтролируемые) покупки, пориомания (импульсивное влечение к перемене мест), агрессия, возбуждение, нервозность
Нарушения со стороны нервной системы	Акатизия, экстрапирамидные нарушения, тремор, головная боль, седация, сонливость, головокружение	Поздняя дискинезия, дистония, синдром беспокойных ног	Злокачественный нейрорептический синдром (ЗНС), большой эпилептический припадок, серотониновый синдром, нарушение речи
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения	Диплопия, светобоязнь	Окулогирный криз
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	Внезапная необъяснимая смерть, желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, остановка сердца, брадикардия

Нарушения со стороны сосудов		Ортостатическая гипотензия	Венозная тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен), артериальная гипертензия, обморок
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Икота	Аспирационная пневмония, ларингоспазм, спазм ротоглотки
Желудочно-кишечные нарушения	Запор, диспепсия, тошнота, гиперсекреция слюнных желез, рвота		Панкреатит, дисфагия, диарея, дискомфорт в животе, дискомфорт в желудке
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Печеночная недостаточность, гепатит, желтуха, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности щелочной фосфатазы
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей			Кожная сыпь, реакции фоточувствительности, алопеция, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Рабдомиолиз, миалгия, ригидность мышц
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Недержание мочи, задержка мочи

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния			Синдром отмены у новорожденных (см. раздел 4.6.)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Приапизм
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость		Нарушения терморегуляции (например, гипотермия, пиретическая реакция), боль в груди, периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня гликозилированного гемоглобина, колебание уровня глюкозы в крови, повышение активности креатинфосфокиназы в крови

Описание отдельных нежелательных реакций

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Шизофрения

В длительном 52-недельном контролируемом исследовании у пациентов, получавших арипипразол, отмечалась в целом низкая частота встречаемости ЭПС (25,8 %), включая паркинсонизм, акатизию, дистонию и дискинезию, в сравнении с пациентами, получавшими галоперидол (57,3 %). В длительном 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании частота встречаемости ЭПС составляла 19 % в группе арипипразола и 13,1 % в группе плацебо. В другом длительном 26-недельном контролируемом исследовании частота встречаемости ЭПС составляла 14,8 % в группе арипипразола и 15,1 % в группе оланзапина.

Маниакальные эпизоды на фоне биполярного расстройства I типа

В 12-недельном контролируемом исследовании частота встречаемости ЭПС составляла 23,5 % в группе арипипразола и 53,3 % в группе галоперидола. В другом 12-недельном исследовании частота встречаемости ЭПС составляла 26,6 % в группе арипипразола и 17,6 % в группе лития. В 26-недельной поддерживающей фазе длительного плацебо-контролируемого исследования частота встречаемости ЭПС составляла 18,2 % в группе арипипразола и 15,7 % в группе плацебо.

Акатизия

В плацебо-контролируемых исследованиях частота встречаемости акатизии у пациентов с биполярным расстройством составляла 12,1 % в группе арипипразола и 3,2 % в группе плацебо. У пациентов с шизофренией частота встречаемости акатизии составляла 6,2 % в группе арипипразола и 3,0 % в группе плацебо.

Дистония

Класс-эффект: в первые дни лечения у чувствительных пациентов могут отмечаться симптомы дистонии, длительных патологических сокращений групп мышц. Симптомы дистонии включают: спазм мышц шеи, иногда прогрессирующий до ощущения стеснения в горле, затруднения глотания, затруднения дыхания и/или протрузии языка. Хотя данные симптомы могут отмечаться при низких дозах, они встречаются чаще и с большей степенью выраженности при применении более высоких доз высокоактивных нейролептиков первого поколения. Отмечается повышенный риск развития острой дистонии у мужчин и пациентов молодого возраста.

Пролактин

В клинических исследованиях применения арипипразола по зарегистрированным показаниям и в ходе пострегистрационного наблюдения отмечалось повышение и снижение концентрации сывороточного пролактина по сравнению с исходными значениями.

Лабораторные показатели

Сравнения арипипразола и плацебо по доле пациентов с потенциально клинически значимыми изменениями в стандартных лабораторных и липидных показателях не выявили клинически значимых различий. Повышение активности КФК в плазме крови, как правило, краткосрочное и бессимптомное отмечалось у 3,5 % пациентов, получавших арипипразол, и у 2,0 % пациентов, получавших плацебо.

Патологическое влечение к азартным играм и другие нарушения контроля побуждений

При лечении арипипразолом у пациентов может развиваться патологическое влечение к азартным играм, гиперсексуальность, непреодолимое влечение к покупкам, переедание или компульсивный прием пищи (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях и постмаркетинговых наблюдениях описаны случайные или умышленные передозировки арипипразола у взрослых пациентов с однократным приемом до 1260 мг, не сопровождавшиеся летальным исходом. Потенциально клинически значимые симптомы: летаргия, повышение АД, сонливость, тахикардия, тошнота, рвота и диарея. Описаны случаи передозировки арипипразола у детей (прием до 195 мг), не сопровождавшиеся летальным исходом. Потенциально клинически значимые симптомы включали сонливость, временную потерю сознания и экстрапирамидные симптомы.

Лечение

Поддерживающая и симптоматическая терапия, обеспечение проходимости дыхательных

путей, вентиляция легких и оксигенация. Следует учитывать возможность применения пациентом нескольких лекарственных препаратов. Для выявления аритмий следует немедленно начать мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, включающий постоянный мониторинг ЭКГ. При подтвержденной или предполагаемой передозировке арипипразола показано тщательное наблюдение до исчезновения всех симптомов.

Активированный уголь в дозе 50 г, введенный через 1 ч после приема арипипразола, приводил к снижению AUC и C_{max} арипипразола на 51 % и 41 % соответственно, что свидетельствует о том, что активированный уголь может быть эффективен при лечении передозировки.

Гемодиализ

Несмотря на отсутствие информации об эффективности гемодиализа при лечении передозировки арипипразола, эффективность гемодиализа маловероятна, так как арипипразол в значительной степени связывается с белками плазмы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; другие антипсихотические средства.

Код АТХ: N05AX12.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Предполагается, что терапевтическое действие арипипразола при шизофрении и биполярном расстройстве I типа обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении D₂-дофаминовых и 5HT_{1a}-серотониновых рецепторов и антагонистической активности на уровне 5HT_{2a}-серотониновых рецепторов.

Арипипразол обладает высокой аффинностью в условиях *in vitro* к D₂- и D₃-дофаминовым рецепторам, 5HT_{1a}- и 5HT_{2a}-серотониновым рецепторам и умеренной аффинностью к D₄-дофаминовым, 5HT_{2c}- и 5HT₇-серотониновым, альфа-1-адренорецепторам и H₁-гистаминовым рецепторам. Арипипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием аффинности к мускариновым холинорецепторам. Арипипразол в исследованиях на животных проявлял антагонизм в отношении дофаминергической гиперактивности и агонизм в отношении дофаминергической гипоактивности. Некоторые клинические эффекты арипипразола можно объяснить взаимодействием с другими рецепторами, помимо дофаминовых и серотониновых.

Применение арипипразола внутрь в дозах от 0,5 мг до 30 мг 1 раз в сутки у здоровых добровольцев в течение 2 недель приводит к дозозависимому снижению связывания ¹¹C-раклоприда, лиганда D₂/D₃-дофаминовых рецепторов, с хвостатым ядром и оградой по данным позитронно-эмиссионной томографии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Средний период полувыведения (T_{1/2}) арипипразола составляет примерно 75 часов. Равновесная концентрация достигается через 14 дней. Кумуляция арипипразола при многократном приеме предсказуема. Показатели фармакокинетики арипипразола в равновесном состоянии пропорциональны дозе. Не отмечено суточных колебаний распределения арипипразола и его метаболита – дегидроарипипразола. Установлено, что главный метаболит препарата в плазме крови человека, дегидроарипипразол, обладает такой же аффинностью к D₂-дофаминовым рецепторам, как и арипипразол.

Абсорбция

Арипипразол быстро всасывается после приема внутрь, при этом максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–5 часов. Биодоступность препарата составляет 87 %. Прием пищи не влияет на биодоступность арипипразола.

Распределение

Арипипразол хорошо распределяется в тканях, кажущийся объем распределения составляет 4,9 л/кг, что говорит об интенсивном внесосудистом распределении. При терапевтической концентрации более 99 % арипипразола связывается с белками сыворотки крови, главным образом с альбумином.

Биотрансформация

Арипипразол в минимальной степени подвергается пресистемному метаболизму. Арипипразол метаболизируется в печени тремя способами: дегидрированием, гидроксилированием и N-дезалкилированием. По данным исследования в условиях *in vitro* дегидрирование и гидроксилирование арипипразола происходит под действием изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, а N-дезалкилирование катализируется изоферментом CYP3A4. Арипипразол является основным компонентом препарата в плазме крови. При равновесном состоянии площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) дегидроарипипразола (активного метаболита) составляет примерно 40 % AUC арипипразола в плазме крови.

Элиминация

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) арипипразола составляет около 75 часов у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6 и 146 часов – у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6. После однократного приема внутрь меченного (^{14}C) арипипразола примерно 27 % и 60 % радиоактивности определяется в моче и в кале соответственно. Менее 1 % неизменного арипипразола определяется в моче и примерно 18 % принятой дозы в неизменном виде выводится через кишечник с желчью. Общий клиренс арипипразола составляет 0,7 мл/мин/кг, главным образом за счет выведения печенью.

Почечная недостаточность

Параметры фармакокинетики арипипразола и дегидроарипипразола у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек не отличаются от таковых у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

После однократного приема арипипразола пациентами с различной степенью тяжести цирроза печени не было выявлено существенного влияния нарушения функции печени на фармакокинетику арипипразола и дегидроарипипразола. Однако в исследовании участвовали только 3 пациента с декомпенсированным циррозом печени (класс С по классификации Чайлд – Пью), в связи с чем невозможно сделать окончательный вывод о метаболической активности печени у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Лица пожилого возраста

Возрастных различий параметров фармакокинетики арипипразола у взрослых пациентов с шизофренией и у здоровых добровольцев не выявлено.

Пол

Не обнаружено обусловленных полом различий параметров фармакокинетики арипипразола у взрослых пациентов с шизофренией и у здоровых добровольцев.

Курение

Курение не оказывает влияния на фармакокинетику арипипразола.

Раса

Клинически значимых отличий фармакокинетики арипипразола в зависимости от расовой принадлежности не отмечено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ралотекс, 10 мг, таблетки

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)
Натрия крахмал гликолят (тип А)
Гипролоза
Магния стеарат
Краситель железа оксид красный (Е 172)

Ралотекс, 15 мг, таблетки

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)
Натрия крахмал гликолят (тип А)
Гипролоза
Магния стеарат
Краситель железа оксид желтый (Е 172)

Ралотекс, 20 мг, таблетки

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)
Натрия крахмал гликолят (тип А)
Гипролоза
Магния стеарат.

Ралотекс, 30 мг, таблетки

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)
Натрия крахмал гликолят (тип А)
Гипролоза
Магния стеарат
Краситель железа оксид красный (Е 172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной светозащитной и фольги алюминиевой.
2, 4, 7, 8 или 14 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток и 1, 3, 5 или 10 контурных

ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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