ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зилаксера, 5 мг, таблетки

Зилаксера, 10 мг, таблетки

Зилаксера, 15 мг, таблетки

Зилаксера, 30 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: арипипразол.

Зилаксера, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит арипипразола фумарат полуфабрикат-гранулы 74,25 мг (действующее вещество полуфабриката-гранул: арипипразола фумарат 5,647 мг (в форме арипипразола гемифумарата), эквивалентно 5 мг арипипразола).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, краситель бриллиантовый черный (Е151) (см. разделы 4.3., 4.4).

Зилаксера, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит арипипразола фумарат полуфабрикат-гранулы 148,50 мг (действующее вещество полуфабриката-гранул: арипипразола фумарат 11,293 мг (в форме арипипразола гемифумарата), эквивалентно 10 мг арипипразола).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4).

Зилаксера, 15 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит арипипразола фумарат полуфабрикат-гранулы 222,75 мг (действующее вещество полуфабриката-гранул: арипипразола фумарат 16,940 мг (в форме арипипразола гемифумарата), эквивалентно 15 мг арипипразола).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4).

Зилаксера, 30 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит арипипразола фумарат полуфабрикат-гранулы 445,50 мг (действующее вещество полуфабриката-гранул: арипипразола фумарат 33,880 мг (в форме арипипразола гемифумарата), эквивалентно 30 мг арипипразола).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Зилаксера, 5 мг, таблетки

Капсуловидные, слегка двояковыпуклые таблетки, светло-голубого цвета с мраморностью и возможными темными вкраплениями.

Зилаксера, 10 мг, таблетки

Капсуловидные, слегка двояковыпуклые таблетки, бледно-розового цвета с мраморностью и темными вкраплениями.

Зилаксера, 15 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки с фаской, бледно-желтого цвета с мраморностью и возможными темными вкраплениями.

Зилаксера, 30 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки с фаской, бледно-розового цвета с мраморностью и темными вкраплениями.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зилаксера 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

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 препарата Зилаксера (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 препарат Зилаксера в начальной дозе 5 мг в сутки, при необходимости и хорошей переносимости терапии суточную дозу препарата Зилаксера можно еженедельно увеличивать на 5 мг до максимальной не более 15 мг в сутки.

Длительность терапии препаратом Зилаксера 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

Коррекции дозы при назначении препарата Зилаксера пациентам с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы при назначении препарата Зилаксера пациентам с печеночной недостаточностью не требуется. Пациентам с печеночной недостаточностью дозу 30 мг в сутки назначают с осторожностью.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Пол

Режим дозирования препарата Зилаксера для пациентов обоего пола одинаков.

Влияние курения на режим дозирования

Режим дозирования препарата Зилаксера для курящих и некурящих пациентов одинаков.

Режим дозирования при сопутствующей терапии

При одновременном применении препарата Зилаксера и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин) доза препарата Зилаксера должна быть уменьшена наполовину. При отмене ингибиторов изофермента CYP3A4 доза препарата Зилаксера должна быть увеличена.

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

Препарат Зилаксера следует применять без изменения режима дозирования, если он назначен в качестве дополнительной терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством.

При одновременном применении препарата Зилаксера и мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) и CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин) доза препарата Зилаксера должна быть уменьшена на ¾ (то есть до 25 % обычной дозы). При отмене ингибиторов изоферментов CYP2D6 и/или CYP3A4 доза препарата Зилаксера должна быть увеличена.

При одновременном применении препарата Зилаксера и мощных, умеренных или слабых ингибиторов изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 доза препарата Зилаксера может быть первоначально уменьшена на ¾ (то есть до 25 % обычной дозы), а потом увеличена для достижения оптимального клинического результата.

При назначении препарата Зилаксера пациентам с низкой активностью изофермента CYP2D6 первоначально доза препарата Зилаксера должна быть уменьшена наполовину, а потом увеличена для достижения оптимального клинического результата. При

одновременном применении препарата Зилаксера и мощного ингибитора изофермента CYP3A4 пациентам с низкой активностью изофермента CYP2D6 доза препарата Зилаксера должна быть уменьшена на ¾ (то есть до 25 % обычной дозы).

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

Дети

Препарат противопоказан для применения у детей и подростков младше 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

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 (см. раздел 4.6.).
- 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 (ИБС) или перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 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 аспирационной пневмонии из-за риска развития нарушения моторной функции пищевода и аспирации, ожирение или сахарный диабет в семейном анамнезе, у пациентов с высоким риском суицида (психотические заболевания, биполярные расстройства, большое депрессивное расстройство), у лиц в возрасте 18–24 лет в связи с риском развития 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.

Суицидальное поведение

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 ИБС 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 препаратом Зилаксера 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 препарат Зилаксера, 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.

Пациенты пожилого возраста с психозами на фоне деменции

Повышение смертности

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 (НР)

В тех же исследованиях у пациентов (средний возраст: 84 года; возрастной диапазон: 78–88 лет) отмечалось развитие цереброваскулярных побочных реакций (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 побочных реакций от дозы у пациентов группы арипипразола.

Препарат Зилаксера не показан для лечения психоза 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 побочных реакций (включая сахарный диабет) или гипергликемии по сравнению с плацебо. На основании имеющихся данных нельзя провести прямое сравнение частоты гипергликемических побочных реакций на фоне применения 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.

Повышение 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 оно обычно 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 быть информированы 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 ограничены данные по безопасности одновременного применения арипипразола и психостимулирующих средств. 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

Лактозы моногидрат

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

Азокраситель (для таблеток 5 мг)

Препарат Зилаксера, таблетки, 5 мг, содержит азокраситель бриллиантовый черный (Е 151), который может вызывать аллергические реакции.

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 гипотензивных лекарственных средств.

Поскольку арипипразол оказывает влияние на центральную нервную систему (ЦНС), следует опасаться одновременного приема алкоголя или других препаратов, влияющих на ЦНС, так как это может привести к усилению побочных эффектов, например, седации. Следует соблюдать осторожность при применении арипипразола с лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения электролитного баланса.

Вероятность влияния других лекарственных препаратов на арипипразол

Не выявлено клинически значимого влияния блокатора гистаминовых H_2-рецепторов фамотидина, вызывающего угнетение секреции соляной кислоты в желудке, на арипипразол, несмотря на снижение скорости всасывания арипипразола.

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

Хинидин и другие ингибиторы изофермента CYP2D6

В исследованиях у здоровых добровольцев мощный ингибитор изофермента CYP2D6 (хинидин) повышал площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) арипипразола на 107 %, при этом максимальная концентрация (C_{max}) оставалась неизменной. AUC и C_{max} дегидроарипипразола, активного метаболита, снижались на 32 % и 47 % соответственно. В связи с этим необходимо уменьшать дозу препарата Зилаксера приблизительно в 2 раза при его одновременном применении с хинидином. Другие мощные ингибиторы изофермента

CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, могут оказывать сходные эффекты, следовательно, необходимо аналогичное снижение дозы.

Кетоконазол и другие ингибиторы изофермента CYP3A4

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев мощный ингибитор изофермента 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 изофермента CYP2D6 комбинированное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 может приводить к повышению плазменных концентраций арипипразола по сравнению с «быстрыми» метаболизаторами изофермента CYP2D6. В случае необходимости комбинированного применения кетоконазола и других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с препаратом Зилаксера необходимо оценить, не превышает ли риск применения возможную пользу. При комбинированном применении с кетоконазолом следует приблизительно вдвое уменьшить назначенную дозу препарата Зилаксера. Ожидается, что другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как итраконазол и ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), могут оказывать сходные эффекты, следовательно, в этом случае также рекомендовано снижение дозы.

При отмене ингибитора изоферментов CYP2D6 или CYP3A4 необходимо повысить дозу препарата Зилаксера до применяемой пациентом до назначения сопутствующей терапии.

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

Карбамазепин и другие индукторы изофермента CYP3A4

При комбинированном применении карбамазепина, мощного индуктора изофермента CYP3A4, геометрические средние значения C_{max} и AUC арипипразола были на 68 % и 73 % ниже, соответственно, в сравнении с монотерапией арипипразолом в дозе 30 мг в сутки. 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 препарата Зилаксера должна быть увеличена вдвое при комбинированном применении с карбамазепином. Можно ожидать, что другие мощные индукторы изофермента CYP3A4 (такие как рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренз, невирапин и препараты Зверобоя продырявленного) оказывают сходные эффекты, следовательно, рекомендовано точно такое же повышение дозы. При отмене мощного индуктора изофермента CYP3A4 необходимо снизить дозу препарата Зилаксера до рекомендованного уровня.

Вальпроат и литий

При комбинированном применении вальпроата или лития не обнаружены клинически значимые изменения концентраций арипипразола.

Серотониновый синдром

Сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома у принимавших арипипразол пациентов. Возможные проявления этого состояния особенно часто возникают при одновременном 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 концентрацию арипипразола (см. раздел 4.8.).

Вероятность влияния арипипразола на другие лекарственные препараты

В клинических исследованиях арипипразола в дозе 10–30 мг в сутки не отмечался значимый эффект на метаболизм субстратов изоферментов 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 в условиях *in vitro*. Таким образом, маловероятно, что арипипразол оказывает клинически значимое влияние на лекарственные препараты, метаболизируемые этим изоферментом.

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.

Препарат Зилаксера 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 препарата Зилаксера 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. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и занятиях другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациентов следует предупредить 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 в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно). 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».

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

	Часто	**Нечасто**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	-	Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	Аллергические реакции (например, анафилактическая реакция, ангионевротический отек, включая припухлость языка, отек языка, отек лица, кожный зуд и крапивницу)
Эндокринные нарушения	-	Гиперпролактинемия	Диабетическая гиперосмолярная кома Диабетический кетоацидоз
Нарушения метаболизма и питания	Сахарный диабет	Гипергликемия	Гипонатриемия Анорексия Снижение массы тела Увеличение массы тела
Психические нарушения	Бессонница Тревога Беспокойство	Депрессия Гиперсексуальность	Попытки суицида, суицидальные мысли и завершенный суицид (см. раздел 4.4.) Патологическое влечение к азартным играм Нарушения контроля побуждений 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	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 Желудочковые аритмии Внезапная 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) в плазме крови Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови Повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	-	Кожная сыпь Реакции фоточувствительности Алопеция Повышенное потоотделение Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны	-	-	Рабдомиолиз Миалгия

мышечной, скелетной и соединительной ткани			Ригидность мышц
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	-	Недержание мочи Задержка мочи
Беременность, послеродовый 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 грудной клетке Периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные	-	-	Повышение концентрации глюкозы в крови Повышение уровня гликозилированного гемоглобина Колебания концентрации глюкозы в крови Повышение активности КФК в плазме крови

Описание отдельных НР

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Шизофрения

В длительном 52-недельном контролируемом исследовании у пациентов, получавших арипипразол, отмечалась в целом низкая частота встречаемости (25,8 %) ЭПС, 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 и биполярное расстройство 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях и пострегистрационных 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 артериального давления, 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 необходимость назначения

нескольких медицинских препаратов. Для выявления аритмий следует немедленно начать мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, включающий постоянный мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ). При подтвержденной или предполагаемой передозировке арипипразолом 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 арипипразолом, эффективность гемодиализа маловероятна, так как арипипразол в значительной степени связывается с белками плазмы крови.

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 D_2-дофаминовых и $5HT_{1a}$-серотониновых рецепторов и антагонистической активностью в отношении $5HT_{2a}$-серотониновых рецепторов.

Арипипразол обладает высокой аффинностью в условиях *in vitro* к D_2- и D_3-дофаминовым рецепторам, $5HT_{1a}$- и $5HT_{2a}$-серотониновым рецепторам и умеренной аффинностью к D_4-дофаминовым, $5HT_{2c}$- и $5HT_7$-серотониновым, альфа$_1$-адренорецепторам и H_1-гистаминовым рецепторам. Арипипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием аффинности к мускариновым холинорецепторам. Арипипразол в экспериментах 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 ^{11}C-раклоприда, лиганда D_2/D_3-дофаминовых рецепторов, с хвостатым ядром и оградой (по данным позитронно-эмиссионной томографии).

5.2. Фармакокинетические свойства

Активность препарата Зилаксера главным образом обусловлена наличием арипипразола. Средний период полувыведения (T½) 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 D_2-дофаминовым рецепторам, как и арипипразол.

Абсорбция

Арипипразол быстро всасывается после приема внутрь таблеток препарата Зилаксера, при этом C_{max} арипипразола в плазме крови достигается через 3–5 часов. Биодоступность таблеток препарата Зилаксера при приеме внутрь составляет 87 %. Прием пищи не влияет на биодоступность арипипразола.

Распределение

Арипипразол хорошо распределяется в тканях, причем 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 подвергается пресистемному метаболизму лишь в минимальной степени. 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 AUC дегидроарипипразола, активного метаболита, составляет примерно 40 % AUC арипипразола в плазме крови.

Элиминация

Средний T½ арипипразола составляет около 75 часов у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6 и 146 часов – у пациентов с низкой его активностью. После

однократного приема внутрь меченного (^{14}C) арипипразола примерно 27 % и 60 % радиоактивности определяется в моче и кале соответственно. Менее 1 % неизмененного арипипразола определяется в моче и примерно 18 % принятой дозы в неизмененном виде выводится через кишечник с желчью. Общий клиренс арипипразола составляет 0,7 мл/мин/кг главным образом за счет выведения печенью.

Особые группы пациентов

Пациенты старшей возрастной группы

Возрастных различий параметров фармакокинетики арипипразола у взрослых пациентов с шизофренией, а также у здоровых добровольцев не выявлено.

Пол

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

Расовая принадлежность

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

Курение

Курение не оказывает влияния на фармакокинетику арипипразола.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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 окончательных выводов о метаболической активности печени у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Зилаксера, 5 мг, таблетки

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза

Краситель синий (краситель синий патентованный (Е131), краситель бриллиантовый черный (Е151))

Магния стеарат

Зилаксера, 10 мг, таблетки

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза

Краситель железа оксид красный (Е172)

Магния стеарат

Зилаксера, 15 мг, таблетки

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Магния стеарат

Зилаксера, 30 мг, таблетки

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза

Краситель железа оксид красный (Е172)

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Для таблеток 10 мг, 15 мг, 30 мг: 5 лет.

Для таблеток 5 мг: 2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

2 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 11 мая 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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