

Склад

діюча речовина: aripiprazole;

1 таблетка містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 101); лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; целюлоза мікрокристалічна (тип 102); магнію стеарат.

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Арілентал, таблетки, по 10 мг, № 7 у блістері, по 1 блістеру або по 4 блістери у пачці: таблетки білого кольору, капсулоподібні двоопуклі, з гравіруванням «10» з одного боку та «ZL» з іншого;

Арілентал, таблетки, по 15 мг, № 7 у блістері, по 1 блістеру або по 4 блістери у пачці: таблетки білого кольору, круглі двоопуклі, з гравіруванням «15» з одного боку та «ZL» з іншого.

Фармакотерапевтична група

Антипсихотичні засоби. Інші нейролептики. Арипіпразол. Код АТХ N05A X12.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Існує припущення, що ефективність арипіпразолу у випадку шизофренії і біполярного розладу I типу опосередковується через комбінацію його активності як часткового агоніста до дофамінових рецепторів D2 та серотонінових рецепторів 5HT1 і антагоніста до серотонінових рецепторів 5HT2. Арипіпразол проявляє властивості антагоніста у тварин з допамінергічною гіперактивністю та властивості агоніста у тварин з допамінергічною гіпоактивністю. Арипіпразол проявляє високу зв'язуючу афінність *in vitro* для дофамінових D2 і D3 рецепторів, серотонінових 5HT1a та 5HT2 рецепторів і помірну спорідненість для дофамінових D4, серотонінових 5HT2c та 5HT7, адренергічних альфа-1 та

гістамінових H1 рецепторів. Також аripіпразол проявляє помірну зв'язуючу афінність для зворотного захоплення серотоніну і жодної помітної афінності для мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, окрім дофамінових та серотонінових підтипів, може пояснити деякі з інших клінічних ефектів аripіпразолу.

Аripіпразол, який застосовували здоровим особам в дозі від 0,5 до 30 мг один раз на день протягом 2 тижнів, залежно від дози знижував зв'язування ¹¹C-раклоприду, ліганда рецептора D2/D3, для виявлення хвостатого ядра та лушпини за допомогою позитронно-емісійної томографії.

Клінічна ефективність та безпека

Шизофренія

Аripіпразол є ефективним у підтриманні клінічного покращення під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування.

Збільшення маси тіла

Встановлено, що аripіпразол не викликає клінічно значущого збільшення маси тіла.

Показники ліпідів

Аripіпразол не викликає клінічно значущих змін в загальному рівні вмісту холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Пролактин

Рівні пролактину оцінювали у всіх випробуваннях всіх доз аripіпразолу (n = 28242). Частота гіперпролактинемії або підвищення рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які отримували аripіпразол (0,3 %), була подібною до частоти у групі плацебо (0,2 %). У пацієнтів, які отримували аripіпразол, середній час до початку захворювання становив 42 дні, а середня тривалість — 34 дні.

Частота гіпопролактинемії або зниження рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які отримували аripіпразол, становила 0,4 % порівняно з 0,02 % у пацієнтів, які отримували плацебо. У пацієнтів, які отримували аripіпразол, середній час до початку становив 30 днів, а середня тривалість — 194 дні.

Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі I типу

Арипіпразол продемонстрував кращу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні маніакальних симптомів понад 3 тижні.

Пацієнти дитячого віку

Шизофренія у підлітків

У підлітків віком 13–17 років, хворих на шизофренію, які мали позитивні або негативні симптоми, застосування арипіпразолу було пов'язане зі статистично кращими поліпшеннями психотичних симптомів порівняно з плацебо.

Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі у дітей та підлітків

Найбільш поширеними побічними ефектами, які з'явилися під час лікування, серед пацієнтів, які отримували таблетки по 30 мг, були: екстрапірамідний розлад (28,3 %), сонливість (27,3 %), головний біль (23,2 %) та нудота (14,1 %). Середнє збільшення маси тіла за 30 тижнів лікування становило 2,9 кг в порівнянні з 0,98 кг у пацієнтів, які лікувалися плацебо.

Дратівливість, викликана аутичним розладом, у пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

За результатами досліджень встановлено, що арипіпразол виявив статистично більшу ефективність у порівнянні з плацебо.

Судоми, викликані розладом Туретта, у пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

Клінічна значимість результатів ефективності лікування арипіпразолом у дітей із синдромом Туретта не була встановлена з огляду на масштаби ефекту лікування у порівнянні зі значним ефектом плацебо та на неясні ефекти щодо психосоціального функціонування. Немає довгострокових даних щодо ефективності та безпеки арипіпразолу в цьому розладі, хід якого коливається.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Арипіпразол добре всмоктується, і пікова концентрація у плазмі проявляється через 3–5 годин після введення дози. Арипіпразол проходить мінімальний пресистемний метаболізм. Абсолютна біодоступність таблетованої форми препарату становить 87 %. Їжа з високим вмістом жиру не впливає на фармакокінетичні властивості арипіпразолу.

Розподіл

Арипіпразол широко розподіляється у тканинах організму. Об'єм розподілу становить 4,9 л/кг, вказуючи на екстенсивний екстраваскулярний розподіл. При терапевтичних концентраціях більше 99 % арипіпразолу та дегідроарипіпразолу зв'язуються з білками сироватки, переважно з альбуміном.

Біотрансформація

Арипіпразол активно метаболізується печінкою, перш за все трьома шляхами біотрансформації: дегідрогенізації, гідроксилування, N-деалкілуванням. За даними досліджень *in vitro*, ферменти CYP3A4 та CYP2D6 відповідають за дегідрогенізацію і гідроксилування арипіпразолу, а N-деалкілування каталізується ферментом CYP3A4. Арипіпразол є домінуючою речовиною лікарського препарату у великому колі кровообігу. У стійкому стані дегідроарипіпразол, активний метаболіт, становить близько 40 % величини AUC арипіпразолу в плазмі.

Виведення

Середній період напіввиведення арипіпразолу становить приблизно 75 годин в осіб з активним метаболізмом CYP2D6 та приблизно 146 годин в осіб зі слабким метаболізмом CYP2D6.

Загальний кліренс арипіпразолу становить 0,7 мл/хв/кг. В основному арипіпразол виводиться через печінку.

Після однієї пероральної дози арипіпразолу приблизно 27 % виводиться із сечею та приблизно 60 % із калом. Менше 1 % арипіпразолу в незміненому вигляді виводиться з сечею, приблизно 18 % прийнятої дози в незміненому вигляді виводиться з калом.

Діти

Фармакокінетичні властивості арипіпразолу та гідроарипіпразолу у пацієнтів віком від 10 до 17 років були схожі на такі у дорослих, якщо врахувати масу тіла.

Пацієнти похилого віку

Не виявлено відмінностей у фармакокінетичних властивостях арипіпразолу між здоровими пацієнтами похилого віку і дітьми, немає жодного помітного впливу віку на фармакокінетику у хворих на шизофренію.

Стать

Не виявлено відмінностей у фармакокінетичних властивостях арипіпразолу між здоровими представниками жіночої і чоловічої статі, немає жодного помітного впливу статі на фармакокінетику у хворих на шизофренію.

Куріння

Оцінка груп пацієнтів не виявила жодних доказів клінічно значущих наслідків впливу паління на фармакокінетичні властивості арипіпразолу.

Раса

Оцінка груп пацієнтів не виявила жодних доказів клінічно значущих наслідків впливу раси на фармакокінетичні властивості арипіпразолу.

Ниркова недостатність

Фармакокінетичні характеристики арипіпразолу та гідроарипіпразолу виявилися подібними у хворих з гострою хворобою нирок, порівняно з молодими здоровими особами.

Печінкова недостатність

Клінічне дослідження у пацієнтів з різними ступенями цирозу печінки (класи А, В та С за класифікацією Чайлда — П'ю) не виявило значного впливу печінкової недостатності на фармакокінетику арипіпразолу та гідроарипіпразолу, однак дослідження проводилося лише на 3 пацієнтах з цирозом печінки класу С, що недостатньо для висновків.

Показання

Лікування шизофренії у дорослих.

Лікування маніакальних епізодів середнього та важкого ступеня при біполярному розладі I типу, а також для профілактики розвитку нових маніакальних епізодів у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та які відповідали на лікування арипіпразолом.

Протипоказання

Підвищена чутливість до арипіпразолу та до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Внаслідок антагонізму до α_1 -адренергічних рецепторів арипіпразол може посилювати ефект деяких антигіпертензивних препаратів.

З огляду на основний вплив арипіпразолу на центральну нервову систему слід дотримуватися обережності при призначенні арипіпразолу з іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС, у зв'язку з можливими перехресними небажаними реакціями, такими як седативна дія.

Також необхідно відмовитись від вживання алкоголю під час терапії арипіпразолом. Слід з обережністю застосовувати арипіпразол у поєднанні з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT або порушують електролітний баланс.

Потенційний вплив інших лікарських засобів на дію арипіпразолу.

Інгібітор секреції соляної кислоти, антагоніст H₂-гістамінових рецепторів фамотидин знижує швидкість всмоктування арипіпразолу, але цей ефект не вважається клінічно значущим.

Арипіпразол метаболізується декількома шляхами за участю ферментів CYP2D6 і CYP3A4, але не ферментів CYP1A. Таким чином, курцям корегувати дозу не потрібно.

Хінідин та інші інгібітори CYP2D6.

Дозу арипіпразолу потрібно знизити приблизно наполовину у разі його одночасного прийому з хінідином. Інші потужні інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин і пароксетин, імовірно, чинять аналогічний вплив, тому зниження дози в разі їх застосування має бути таким же.

У осіб зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 може привести до появи більш високих концентрацій арипіпразолу в плазмі в порівнянні з такими у пацієнтів з активним метаболізмом CYP2D6. У разі необхідності одночасного застосування кетоконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 з арипіпразолом потенційні переваги повинні перевищувати можливі ризики для пацієнта. У разі одночасного використання арипіпразолу та кетоконазолу дозу арипіпразолу потрібно знизити приблизно наполовину. Інші потужні інгібітори CYP3A4, такі як ітраконазол та інгібітори протеази ВІЛ, теоретично можуть мати такі ж ефекти, отже потрібно аналогічно знижувати дози.

Після припинення прийому інгібітору CYP2D6 або CYP3A4 дозу арипіпразолу потрібно підвищити до рівня, що застосовувався до початку супутнього лікування.

Можливе незначне підвищення концентрацій арипіпразолу у разі одночасного використання слабких інгібіторів CYP3A4 (наприклад дилтіазему чи

есциталопраму) або CYP2D6.

Карбамазепін та інші інгібітори CYP3A4.

При комбінованому застосуванні карбамазепіну, потужного індуктора CYP3A4, і перорального арипіразолу пацієнтам із шизофренією і шизоафективним розладом геометричні C_{max} і AUC арипіразолу були на 68 % і 73 % нижчими порівняно з відповідними показниками при монотерапії арипіразолом в дозі 30 мг. Середні геометричні C_{max} і AUC дегідроарипіразолу при комбінованому застосуванні з карбамазепіном знижувалися на 69 % і 71 % порівняно з відповідними показниками монотерапії арипіразолом.

Дозу арипіразолу потрібно подвоїти у разі його одночасного прийому з карбамазепіном. Інші потужні індуктори CYP3A4 (такі як рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренз, невірапін і звиробій звичайний) теоретично мають аналогічний вплив, тому необхідне відповідне підвищення дози арипіразолу. Після припинення прийому потужних індукторів CYP3A4 дозу арипіразолу слід знизити до рекомендованої.

Вальпроат та літій.

У разі одночасного прийому вальпроату або літію з арипіразолом не було відмічено клінічно значущих змін концентрації арипіразолу, тому корекція дози не потрібна.

Серотоніновий синдром.

У пацієнтів, які приймали арипіразол, спостерігалися випадки серотонінового синдрому; особливо у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну / селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну, або з препаратами, які підвищують концентрацію арипіразолу.

Потенційний вплив арипіразолу на дію інших лікарських засобів.

Малоймовірно, що арипіразол здатний викликати клінічно важливі лікарські взаємодії, опосередковані ферментами CYP2D6 (співвідношення декстрометорфан/3-метоксиморфін), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) і CYP3A4 (декстрометорфан).

У разі одночасного прийому арипіразолу з вальпроатами, літієм або ламотриджином не було відмічено клінічно значущих змін концентрацій вальпроату, літію або ламотриджину.

Особливості щодо застосування

При лікуванні нейролептиками поліпшення клінічного стану пацієнта може зайняти від декількох днів до декількох тижнів. У цей період слід вести ретельний нагляд за станом пацієнтів.

Схильність до суїциду: суїцидальна поведінка притаманна пацієнтам з психотичними захворюваннями й афективними розладами і в деяких випадках спостерігалася невдовзі після початку застосування нейролептиків або переходу з одного нейролептика на інший нейролептик, включаючи лікування арипіпразолом. Лікування нейролептиками повинно супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, які належать до групи підвищеного ризику.

Серцево-судинні розлади: арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, в анамнезі яких наявні серцево-судинні захворювання (інфаркт міокарда або ішемічна хвороба серця, серцева недостатність або порушення провідності), цереброваскулярні порушення, стани, що зумовлюють схильність пацієнтів до гіпотензії (зневоднення, гіповолемія, застосування антигіпертензивних лікарських засобів) або гіпертензії, включаючи прогресуючу і злякисну гіпертензію.

При лікуванні нейролептиками спостерігалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Оскільки у пацієнтів, які приймають нейролептики, часто спостерігаються набути фактори ризику ВТЕ, до і під час лікування арипіпразолом потрібно виявити всі можливі фактори ризику ВТЕ і вжити всіх профілактичних заходів.

Подовження інтервалу QT: арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, у сімейному анамнезі яких є випадки подовження інтервалу QT.

Пізня дискінезія: у разі появи симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, що приймає арипіпразол, слід розглянути доцільність зниження дози препарату або припинення лікування. Зазначені симптоми можуть тимчасово загостритися або навіть виникнути після припинення лікування.

Інші екстрапірамідні симптоми: при застосуванні арипіпразолу у дітей спостерігалися акатизія і паркінсонізм. У разі появи ознак інших екстрапірамідних симптомів слід розглянути можливість зниження дози та вести ретельний клінічний моніторинг стану пацієнта.

Злякисний нейролептичний синдром (ЗНС): ЗНС являє собою комплекс симптомів, пов'язаний із застосуванням лікарських засобів-нейролептиків, який може мати летальний наслідок.

Клінічними проявами ЗНС є гіперпірексія (вкрай висока температура тіла), м'язова ригідність, змінений психічний статус і ознаки розладу вегетативної нервової системи (нестабільний пульс або кров'яний тиск, тахікардія, посилене потовиділення і серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищення рівня креатинкінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Проте спостерігалися й окремі випадки підвищення рівня креатинкінази і рабдоміолізу, не пов'язані зі ЗНС. У разі появи у пацієнта симптомів ЗНС або дуже високої температури тіла з нез'ясованої причини без додаткових клінічних проявів ЗНС прийом усіх нейролептичних лікарських засобів, у тому числі арипіпразолу, необхідно припинити.

Епілептичні напади: спостерігалися нечасті випадки епілептичних нападів при лікуванні арипіпразолом. Тому арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією в анамнезі або наявністю станів, пов'язаних з епілептичними нападами.

Пацієнти літнього віку із психозом на тлі деменції.

Підвищена смертність: при застосуванні арипіпразолу в пацієнтів літнього віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера ризик летального наслідку підвищений. Хоча причини летальних наслідків були різними, більшість із них мала серцево-судинну (наприклад, серцева недостатність, раптова смерть) або інфекційну (наприклад, пневмонія) природу.

Небажані реакції цереброваскулярного характеру: у пацієнтів похилого віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера спостерігалися небажані реакції цереброваскулярного типу (наприклад інсульт, транзиторна ішемічна атака), у тому числі з летальним наслідком.

Був відзначений виражений зв'язок між дозами препарату і появою небажаних реакцій цереброваскулярного типу в пацієнтів, які приймали арипіпразол.

Арипіпразол не показаний для лікування психозу на тлі деменції.

Гіперглікемія і цукровий діабет: гіперглікемія, у деяких випадках надзвичайно тяжка і пов'язана з кетоацидозом або гіперосмолярною комою, у т. ч. з летальним наслідком, була відзначена у пацієнтів, які приймали атипіві нейролептики, у тому числі арипіпразол. Фактори ризику тяжких ускладнень включають ожиріння і наявність діабету в сімейному анамнезі. Відсутня точна порівняльна оцінка ризиків небажаних реакцій, пов'язаних із гіперглікемією, у пацієнтів, які використовували арипіпразол та інші атипіві нейролептики. Необхідно ретельно наглядати за станом пацієнтів, які приймають будь-які нейролептики, включаючи арипіпразол, фіксуючи симптоми гіперглікемії (такі

як полідипсія, поліурія, поліфагія і слабкість), а стан пацієнтів із цукровим діабетом або факторами ризику розвитку цукрового діабету потрібно регулярно контролювати щодо підвищення рівня глюкози.

Гіперчутливість: при використанні арипіпразолу можуть розвиватися реакції гіперчутливості.

Збільшення маси тіла: у пацієнтів із шизофренією і біполярною манією часто спостерігається збільшення маси тіла внаслідок супутніх захворювань, застосування нейролептиків, які, як відомо, викликають збільшення маси тіла, а також нездорового способу життя — це явище може призвести до серйозних ускладнень. При лікуванні арипіпразолом випадки збільшення маси тіла, як правило, спостерігалися у пацієнтів зі значними факторами ризику, такими як діабет, порушення з боку щитовидної залози або аденома гіпофіза в анамнезі.

Арипіпразол не спричинює клінічно значимого збільшення маси тіла у дорослих.

Дисфагія: нейролептики, включаючи арипіпразол, можуть спричиняти порушення моторики стравоходу і аспірацію вмісту шлунка. Арипіпразол та інші нейролептики слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком аспіраційної пневмонії.

Патологічна схильність до азартних ігор та інші порушення контролю імпульсної поведінки: пацієнти можуть відчувати підвищений потяг до азартних ігор та неможливість контролювати цей потяг під час прийому арипіпразолу. Також відомо про посилення сексуального потягу, компульсивні покупки, запої або переїдання та інші імпульсивні і компульсивні способи поведінки. Під час лікування арипіпразолом лікарям важливо запитати пацієнтів або їхніх доглядачів про розвиток нових або посилення наявних потягів: потягу до азартних ігор, сексуального потягу, компульсивних покупок, запоїв чи переїдання тощо. Симптоми розладу імпульсного контролю можуть бути пов'язані з основним розладом; однак у деяких випадках вказані порушення зникали при зменшенні дози або припиненні прийому ліків. Порушення імпульсного контролю можуть завдати шкоди пацієнту та іншим, якщо їх не розпізнати. Слід розглянути питання про зменшення дози або припинення прийому ліків, якщо у пацієнта виникають такі розлади під час прийому арипіпразолу (див. «Побічні реакції»).

Падіння: арипіпразол може спричиняти сонливість, постуральну гіпотензію, рухову та сенсорну нестабільність, що може призвести до падінь. Слід бути обережними при лікуванні пацієнтів із підвищеним ризиком (наприклад, пацієнтів похилого віку або ослаблених пацієнтів), призначаючи меншу початкову дозу (див. «Спосіб застосування та дози»).

Лактоза: Лікарський засіб Арілентал містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Пацієнти із супутнім захворюванням СДУГ (синдром дефіциту уваги і гіперактивності): незважаючи на високу частоту супутніх захворювань біполярного розладу типу I і СДУГ, дані з безпеки одночасного застосування арипіпразолу і стимуляторів дуже обмежені, тому при одночасному призначенні цих засобів необхідна надзвичайна обережність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватних і добре контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили.

Повідомляли про вроджені аномалії, проте причинно-наслідкового зв'язку з прийомом арипіпразолу встановлено не було. Відомі дані досліджень на тваринах не дають змоги виключити можливість негативного впливу на внутрішньоутробний розвиток. Пацієнтам слід повідомляти лікаря про настання вагітності або намір завагітніти під час лікування арипіпразолом. У зв'язку з недостатньою інформацією про безпеку застосування арипіпразолу у період вагітності препарат можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

У новонароджених, матері яких приймали нейролептики (включно з арипіпразолом) протягом III триместру вагітності, можливі небажані реакції включно з екстрапірамідними симптомами та/або синдромом відміни, які можуть бути різними за тяжкістю і тривалістю. Відомо про випадки збудження, гіпертонії, гіпотонії, тремору, сонливості, респіраторного дистресу або розладів при годуванні. Отже, необхідно ретельно наглядати за станом таких новонароджених.

Період годування груддю

Арипіпразол проникає у грудне молоко. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії арипіпразолом з урахуванням користі грудного годування для дитини та переваги терапії для жінки.

Фертильність.

Згідно з даними з дослідження репродуктивної токсичності арипіпразол не впливає на фертильність.

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

Арипіпразол має незначний або помірний вплив на здатність керування автотранспортом або іншими механізмами у зв'язку з потенційним впливом на нервову систему та органи зору та проявом побічних реакцій, таких як седація, сонливість, непритомність, розмитість зору, диплопія (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози

Препарат застосовувати внутрішньо.

Шизофренія

Рекомендується призначати Арілентал у початковій дозі 10 або 15 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Підтримуюча доза становить 15 мг на добу. Доведена ефективність препарату у дозах від 10 до 30 мг на добу. Підвищення ефективності при прийомі добової дози, що перевищує 15 мг, продемонстровано не було, хоча окремим пацієнтам може бути корисна підвищена доза.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу: рекомендована початкова доза препарату Арілентал становить 15 мг. Цю дозу приймати 1 раз на добу незалежно від прийому їжі як монотерапію або у складі комбінованого лікування. Для окремих пацієнтів може бути ефективним підвищення дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Профілактика рецидивів розвитку нових маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу: для попередження рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, які приймали арипіпразол як монотерапію або у складі комбінованого лікування, слід продовжувати прийом препарату в тій самій дозі. З огляду на клінічний стан пацієнта можлива корекція добової дози, у тому числі її зниження.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки. Пацієнтам зі слабким або помірним ступенем печінкової недостатності корекція дози не потрібна. Для надання рекомендацій пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки недостатньо наявних даних. Дозу цим пацієнтам слід підбирати обережно. Пацієнтам із

тяжким порушенням функції печінки максимальну добову дозу 30 мг застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції нирок. Пацієнтам із порушенням функції нирок корекція дози не потрібна.

Пацієнти літнього віку. Безпека та ефективність арипіпразолу у лікуванні шизофренії або маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу для пацієнтів віком від 65 років не встановлена. Беручи до уваги більш високу чутливість цієї популяції пацієнтів, слід розглянути доцільність застосування більш низьких початкових доз препарату, якщо дозволяють інші клінічні фактори (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать. Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Куріння. З огляду на шлях метаболізму арипіпразолу, курцям корекція дозування не потрібна (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Корекція дози у зв'язку зі взаємодіями. У разі одночасного введення потужних інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 з арипіпразолом дозу арипіпразолу слід знизити. Якщо зі схеми комбінованого лікування виключається інгібітор CYP3A4 або CYP2D6, дозу арипіпразолу слід підвищити (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі одночасного введення потужних індукторів CYP3A4 з арипіпразолом дозу арипіпразолу слід підвищити. Якщо зі схеми комбінованого лікування виключається індуктор CYP3A4, дозу арипіпразолу слід зменшити до рекомендованої (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти. Не застосовувати дітям.

Передозування

Симптоми

У дорослих пацієнтів описано випадки навмисного або випадкового гострого передозування арипіпразолом у дозах до 1260 мг, що не мали летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були летаргія, підвищений артеріальний тиск, сонливість, тахікардія, нудота, блювання і діарея.

Окрім цього, були отримані дані про випадкове передозування винятково арипіпразолом (у дозі до 195 мг) у дітей, що не було летальним. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були сонливість, короткочасна втрата свідомості та екстрапірамідні симптоми.

Лікування

При передозуванні потрібна підтримуюча терапія, забезпечення прохідності дихальних шляхів, оксигенотерапія, штучна вентиляція легень і контроль за симптомами. Слід брати до уваги можливість передозування чисельними лікарськими засобами. Слід негайно розпочати контроль за станом серцево-судинної системи з реєстрацією ЕКГ для виявлення аритмій. Після підтвердженого або імовірного передозування арипіпразолом необхідне ретельне медичне спостереження і контроль за станом пацієнта до його нормалізації.

Активоване вугілля (50 г), що застосовували через 1 годину після прийому арипіпразолу, знижувало показник C_{max} арипіпразолу приблизно на 41 %, а показник AUC – приблизно на 51 %, що вказує на можливу ефективність активованого вугілля у лікуванні передозування.

Гемодіаліз

Хоча достовірних даних про застосування гемодіалізу при передозуванні арипіпразолу немає, сприятливий ефект цього методу малоімовірний, тому що арипіпразол не виводиться нирками у незміненому вигляді і значною мірою зв'язується з білками плазми.

Побічні ефекти

Найчастішими побічними реакціями були акатизія і нудота. Кожен із зазначених симптомів виникав більш ніж у 3 % пацієнтів, які приймали арипіпразол перорально.

Усі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Частота побічних реакцій, зареєстрованих у постмаркетинговий період застосування, не може бути оцінена, оскільки вони отримані зі спонтанних звітів, тому частота цих побічних реакцій класифікується як невідома.

Клас систем органів	Часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$)	Частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними)
З боку крові та лімфатичної системи			Лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія
З боку імунної системи			Алергічні реакції (наприклад анафілактичні реакції; ангіоневротичний набряк, включно з набряком язика; набряк язика, набряк обличчя, свербіж або кропив'янка)
З боку ендокринної системи		Гіперпролакти- немія, зниження рівня пролактину у крові	Діабетична гіперосмолярна кома, діабетичний кетоацидоз
Порушення обміну речовин і харчування	Цукровий діабет	Гіперглікемія	Гіпонатріємія, анорексія, зниження маси тіла, збільшення маси тіла

З боку психіки	Безсоння, непокій, збудження	Депресія, гіперсексуальність	Спроби суїциду, суїцидальні думки, самогубство (див. розділ «Особливості застосування»), патологічна пристрасть до азартних ігор, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, оніоманія, поріоманія, агресивність, збудження, нервозність
З боку нервової системи	Акатизія, екстрапірамідні порушення, тремор, головний біль, седативний ефект, сонливість, запаморочення	Пізня дискінезія, дистонія, синдром непокоїних ніг	Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС), великий судомний напад, серотоніновий синдром, порушення мовлення
З боку органів зору	Розмитість зору	Диплопія, світлобоязнь	Окулогірний криз

З боку серця		Тахікардія	Раптова смерть, піруетна шлуночкова тахікардія, подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, зупинка серцевої діяльності, брадикардія
З боку судин		Ортостатична гіпотензія	Венозна тромбоемболія (включаючи легеневу емболію та тромбоз глибоких вен), гіпертензія, синкопе
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Гикавка	Аспіраційна пневмонія, ларингоспазм, ротоглотковий спазм
З боку травної системи	Запор, диспепсія, нудота, гіперсекреція слини, блювання		Панкреатит, дисфагія, діарея, абдомінальний дискомфорт, дискомфорт у шлунку

<p>З боку печінки і жовчовивідних шляхів</p>			<p>Печінкова недостатність, гепатит,</p> <p>жовтяниця,</p> <p>підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспаратамінотрансферази (АСТ),</p> <p>підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня лужної фосфатази</p>
<p>З боку шкіри і підшкірних тканин</p>			<p>Висип,</p> <p>реакції фоточутливості, алопеція,</p> <p>посилене потовиділення, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром)</p>
<p>З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин</p>			<p>Рабдоміоліз</p> <p>міалгія,</p> <p>ригідність м'язів</p>
<p>З боку нирок і сечовивідних шляхів</p>			<p>Нетримання сечі,</p> <p>затримка сечовипускання</p>

Вагітність, післяпологові і перинатальні стани			Синдром відміни препарату у новонароджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
З боку статевих органів та молочної залози			Пріапізм
Ускладнення загального характеру і реакції у місці введення	Втома		Порушення температурної регуляції (наприклад гіпотермія, пірексія), біль у грудній клітці, периферичний набряк
Лабораторні дослідження			Підвищення рівня глюкози крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, коливання рівня глюкози крові, підвищення рівня креатинфосфокінази

Опис окремих побічних реакцій

Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)

Шизофренія. У 52-тижневому контрольованому дослідженні у пацієнтів, які отримували арипіпразол, частота розвитку ЕПС, включаючи паркінсонізм, акатизію, дистонію та дискінезію, була нижчою (25,7 %) порівняно з пацієнтами, які отримували галоперидол (57,3 %). У тривалому 26-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні частота ЕПС була 19 % серед пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, та 13,1 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. В

іншому 26-тижневому контрольованому дослідженні частота ЕПС була 14,8 % у пацієнтів, які отримували лікування арипіпразолом, і 15,1 % у пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу. У контрольованому 12-тижневому дослідженні частота ЕПС становила 23,5 % у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, і 53,3 % у пацієнтів, які отримували галоперидол. В іншому 12-тижневому дослідженні частота виникнення ЕПС становила 26,6 % у пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 17,6 % у пацієнтів, які отримували літій. У довготривалій 26-тижневій фазі тестування плацебоконтрольованого дослідження частота ЕПС становила 18,2 % у пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 15,7 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

Акатизія

У плацебоконтрольованих дослідженнях частота акатизії у пацієнтів з біполярним розладом становила 12,1 % при лікуванні арипіпразолом та 3,2 % у групі плацебо. У пацієнтів, які страждають на шизофренію, частота акатизії становила 6,2 % при застосуванні арипіпразолу та 3,0 % у групі плацебо.

Дистонія

Ефект класу лікарських засобів: у вразливих пацієнтів протягом перших кількох днів лікування можуть виникати симптоми дистонії, тривалі аномальні скорочення груп м'язів. Симптоми дистонії включають спазм м'язів шиї, що іноді прогресують до напруги горла, утруднене ковтання, утруднене дихання та/або висовування язика. Хоча ці симптоми можуть проявлятися при низьких дозах, вони виникають частіше і з більшою вираженістю при більш високих дозах антипсихотичних лікарських засобів першого покоління. Підвищений ризик виникнення гострої дистонії спостерігається у чоловіків та пацієнтів молодших вікових груп.

Пролактин

У клінічних випробуваннях за затвердженими показаннями та протягом післяреєстраційного періоду спостерігали як збільшення, так і зниження рівня пролактину в сироватці крові порівняно з його початковим рівнем.

Лабораторні параметри

Порівняння лабораторних параметрів (включаючи ліпідний спектр) у пацієнтів, які отримували арипіпразол і плацебо, не виявило потенційно клінічно значущих відмінностей. Підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), у більшості випадків минуло і безсимптомне, спостерігалось у 3,5 % пацієнтів, які приймали

арипіпразол, у групі плацебо цей показник склав 2,0 %.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарських засобів. Працівники сфери охорони здоров'я повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

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

Упаковка

По 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру або по 4 блістери у пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Актавіс Лтд./Actavis Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

BLB015, BLB016, Булебел Індастріал Естейт, м. Зейтун, ZTN3000, Мальта/

BLB015, BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun, ZTN3000, Malta.