

## **Состав**

*действующее вещество:* aripiprazole;

1 таблетка, которая диспергируется в ротовой полости, содержит аripипразола 30 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, целлюлоза микрокристаллическая (E 460), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат (E 470b), железа оксид красный (E172), аспартам (E 951), ароматизатор ванилин.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, которые диспергируются в ротовой полости.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки розового цвета, круглой формы с плоской поверхностью, с тиснением «30» с одной стороны и гладкие с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Психолептическое средства. Антипсихотические средства. Другие антипсихотические средства. Аripипразол. Код АТХ N05A X12.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия.*

Терапевтическое действие аripипразола в лечении шизофрении и биполярного расстройства I типа обусловлена комбинацией частичного агонизма по D2-дофаминовых и 5-HT<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов, а также антагонизмом по 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновых рецепторов. Аripипразол проявлял антагонистические свойства на животных моделях дофаминергической гиперактивности и агонистические свойства на животных моделях дофаминергической гипоактивности. Аripипразол имеет высокую связывающую родство *in vitro* с D2- и D3-дофаминовых рецепторов, 5-HT<sub>1A</sub>- и 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновых рецепторов, а также умеренную родство с D4-дофаминовых рецепторов, 5-HT<sub>2C</sub>- и 5-HT<sub>7</sub>-серотониновым,  $\alpha$ -1-адренорецепторами и H<sub>1</sub>-рецепторами. Аripипразол также имеет умеренное родство с участками обратного захвата серотона и не имеет заметного родства по отношению к мускариновым рецепторам. Взаимодействие с другими рецепторами, кроме подтипов дофамина и серотонина, может объяснять некоторые другие клинические эффекты аripипразола.

Аripипразол в дозах от 0,5 до 30 мг 1 раз в сутки у здоровых добровольцев в течение 2 недель показал дозозависимое снижение связывания [<sup>11</sup>C]-раклоприду, лиганда D2-D3-рецепторов, с хвостатым ядром и оболочкой, согласно данным

позитронно-эмиссионной томографии .

### Клиническая эффективность и безопасность.

*Взрослые.*

*Шизофрения.*

Арипипразол является эффективным в поддержании клинического улучшения при продолжении терапии у взрослых пациентов, которые показали начальный ответ на лечение.

*Увеличение массы тела.*

Установлено, что арипипразол не вызывает клинически значимого увеличения массы тела.

*Показатели липидов.*

Арипипразол не вызывает клинически значимых изменений в общем уровне содержания холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

*Пролактин.*

Распространение гиперпролактинемии или увеличение пролактина в сыворотке крови у пациентов, лечившихся арипипразолом (0,3%), были подобны плацебо (0,2%).

*Эпизоды маниакального характера при биполярном расстройстве I типа.*

Арипипразол продемонстрировал лучшую эффективность по сравнению с плацебо в уменьшении маниакальных симптомов более 3 недель.

### **Фармакокинетика**

*Всасывание.*

Арипипразол быстро всасывается после приема, достигая максимальной

концентрации (C<sub>max</sub>) в плазме крови через 3-5 часов. Арипипразол подвергается минимальному пресистемному метаболизму. Биодоступность при пероральном приеме составляет 87%. Употребление жирной пищи не влияет на фармакокинетику арипипразола.

#### *Распределение.*

Арипипразол интенсивно распределяется в тканях организма. Объем распределения составляет 4,9 л/кг, что указывает на большое экстраваскулярное распределение. В терапевтических концентрациях 99% арипипразола и дегидроарипипразола связываются с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

#### *Метаболизм.*

Арипипразол интенсивно метаболизируется в печени, в основном путем дегидрогенизации, гидроксилирования и N-деалкилирования. По данным исследований *in vitro*, дегидрирования и гидроксилирования арипипразола происходит под действием изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, а N-деалкилирования катализируется CYP3A4. Арипипразол является основным веществом лекарственного средства, находящегося в системном кровотоке. В равновесном состоянии дегидроарипипразола - его активный метаболит составляет примерно 40% величины соотношения концентрации до времени (AUC) арипипразола в плазме крови.

#### *Вывод.*

Период полувыведения арипипразола составляет примерно 75 часов при высокой симбионтов активности CYP2D6 и примерно 146 часов при низкой симбионтов активности CYP2D6. Общий клиренс арипипразола составляет 0,7 мл/мин/кг, в основном он представлен печеночным клиренсом.

После однократного приема <sup>14</sup>C-меченого арипипразола примерно 27% выводилось с мочой и приблизительно 60% - с калом. Менее 1% арипипразола в неизменном виде выводилось с мочой, примерно 18% неизменного арипипразола - с калом.

#### *Фармакокинетика в особых группах пациентов.*

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Различия между фармакокинетикой арипипразола у здоровых добровольцев пожилого возраста и более молодых пациентов отсутствуют. Также отсутствуют видимые различия фармакокинетики у разных возрастных групп пациентов с шизофренией.

#### *Пол.*

Различия между фармакокинетикой арипипразола у здоровых мужчин и женщин отсутствуют. Также не обнаружено влияния пола на фармакокинетику арипипразола у пациентов с шизофренией.

#### *Курение.*

Фармакокинетическая оценка популяции не обнаружила клинически значимого влияния, связанного с курением, на фармакокинетику арипипразола.

#### *Раса.*

Фармакокинетическая оценка популяции не обнаружила клинически значимых, связанных с расой, различий фармакокинетики арипипразола.

#### *Нарушение функции почек.*

Было обнаружено, что фармакокинетические характеристики арипипразола и дегидроарипипразола одинаковы как у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек, так и у молодых здоровых добровольцев.

#### *Нарушение функции печени.*

В исследованиях с участием пациентов с циррозом печени различной степени (классы А, В и С по шкале Чайлд-Пью) после однократного приема арипипразола не обнаружено существенного влияния нарушения функции печени на фармакокинетику арипипразола и дегидроарипипразола. В связи с нехваткой данных невозможно сделать окончательные выводы о метаболической активности у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

## **Показания**

Лечение шизофрении у взрослых.

Лечение маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени при биполярном расстройстве I типа, а также для предотвращения новых маниакальных эпизодов у взрослых, ранее перенесших маниакальные эпизоды и отвечали на лечение арипипразола.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к арипипразолу или к любому другому компоненту, входящему в состав лекарственного средства.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Вследствие антагонизма к  $\alpha_1$ -адренорецепторов арипипразол может усиливать эффект некоторых антигипертензивных лекарственных средств.

Поскольку арипипразол влияет на центральную нервную систему (ЦНС), следует соблюдать осторожность в случае одновременного приема алкоголя или лекарственных средств, влияющих на ЦНС, в связи с возможными перекрестными нежелательными реакциями, например седацией (см. Раздел «Побочные реакции»).

Следует с осторожностью применять арипипразол в сочетании с другими лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT или нарушают электролитный баланс.

Потенциальное влияние других лекарственных средств на действие арипипразола.

Не выявлено клинически значимого влияния блокатора H<sub>2</sub>-рецепторов фамотидина, что подавляет секрецию соляной кислоты в желудке, на арипипразол, несмотря на снижение скорости всасывания арипипразола.

Арипипразол метаболизируется несколькими путями с участием ферментов CYP2D6 и CYP3A4, но не ферментов CYP1A, поэтому, курильщикам корректировать дозы.

### *Хинидин и другие ингибиторы CYP2D6.*

В исследованиях у здоровых добровольцев мощные ингибиторы фермента CYP2D6 (хинидин) повышали AUC арипипразола на 107%, при этом C<sub>max</sub> оставалась неизменной. AUC и C<sub>max</sub> дегидроарипипразола, активного метаболита снижались на 32% и 47% соответственно. В связи с этим необходимо уменьшать дозу арипипразола примерно в 2 раза при назначении его с хинидином. Другие мощные ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, вероятно, оказывают аналогичное воздействие, следовательно, необходимо подобное снижение дозы.

### *Кетоконазол и другие ингибиторы CYP3A4.*

При исследованиях у здоровых добровольцев мощный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол) повышал AUC и C<sub>max</sub> арипипразола на 63% и 37% соответственно. AUC и C<sub>max</sub> дегидроарипипразола увеличивались на 77% и 43% соответственно. У лиц с пониженным метаболизмом CYP2D6 одновременный прием мощных ингибиторов CYP3A4 может привести к появлению более высоких концентраций арипипразола в плазме по сравнению с пациентами с активным метаболизмом CYP2D6.

В случае необходимости одновременного применения кетоконазола или других мощных ингибиторов CYP3A4 с арипипразолом потенциальные преимущества должны превышать возможные риски для пациента. В случае одновременного назначения арипипразола и кетоконазола дозу арипипразола нужно снизить примерно наполовину. Другие мощные ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, теоретически могут давать такие же эффекты, следовательно, нужно соответственно снижать дозы (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

После прекращения приема ингибитора CYP2D6 или CYP3A4 дозу арипипразола нужно повысить до уровня, применялся до начала сопутствующего лечения. Возможно незначительное повышение концентрации арипипразола в плазме при одновременном применении слабых ингибиторов CYP3A4 (например, дилтиазема) или CYP2D6 (эсциталопрама).

### *Карбамазепин и другие ингибиторы CYP3A4.*

При комбинированном применении карбамазепина, мощного индуктора CYP3A4 и приема арипипразола пациентам с шизофренией и шизоаффективным расстройством, геометрические C<sub>max</sub> и AUC арипипразола были на 68% и 73% ниже по сравнению с соответствующими показателями при монотерапии

арипипразола в дозе 30 мг. Средние геометрические C<sub>max</sub> и AUC дегидроарипипразола при комбинированном применении с карбамазепином снижались на 69% и 71% по сравнению с соответствующими показателями монотерапии аripипразола.

Дозу аripипразола нужно удвоить в случае его одновременного приема с карбамазепином. Совместное применение аripипразола и других мощных индукторов CYP3A4 (таких как рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренз, невирапин и зверобой продырявленный) теоретически имеют аналогичное воздействие, поэтому необходимо соответствующее повышение дозы. После прекращения приема мощных индукторов CYP3A4 дозу аripипразола следует снизить до рекомендуемой.

#### *Вальпроат и литий.*

В случае одновременного приема вальпроата или лития с аripипразолом не было отмечено клинически значимых изменений концентрации аripипразола, поэтому коррекция дозы не требуется.

#### *Потенциальное влияние аripипразола на действие других лекарственных средств.*

В клинических исследованиях аripипразол в дозе 10-30 мг в сутки не вызывало клинически важных лекарственных взаимодействий, опосредованных ферментами CYP2D6 (соотношение декстрометорфана/3-метоксиморфину), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, было показано, что аripипразол и дегидроарипипразола влияют на CYP1A2-опосредованный метаболизм *in vitro*. Поэтому маловероятно, что аripипразол оказывает клинически значимое влияние на вещества, которые метаболизируются этим ферментом.

В течение одновременного приема аripипразола с вальпроатом, литием или Ламикталом не было отмечено клинически значимых изменений концентраций вальпроата, лития или ламотриджина.

#### *Серотониновый синдром.*

У пациентов, принимавших аripипразол, наблюдались случаи серотонинового синдрома, особенно при одновременном применении с другими серотонинергическими лекарственными средствами, такими как селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI)/ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), или с лекарственными средствами,

повышающими концентрацию арипипразола (см. раздел «Побочные реакции»).

## **Особенности применения**

При антипсихотическом лечении достижения улучшения клинического состояния пациента может занять от нескольких дней до нескольких недель. В этот период следует вести тщательное наблюдение за состоянием пациента.

### Суицид.

Появление суицидального поведения присуще пациентам с психотическими расстройствами и нарушениями настроения и в некоторых случаях наблюдалась вскоре после начала применения антипсихотического лечения, включая лечение арипипразола (см. Раздел «Побочные реакции»). Антипсихотическое лечение должно сопровождаться тщательным наблюдением за пациентами, которые относятся к группе повышенного риска.

### Сердечно-сосудистые расстройства.

Арипипразол следует с осторожностью применять пациентам, в анамнезе которых являются сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда или ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность или нарушение проводимости), цереброваскулярные нарушения, состояния, обуславливающие склонность пациентов к артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия, применение антигипертензивных лекарственных средств), артериальная гипертензия, включая прогрессирующей или злокачественной гипертензией. При лечении антипсихотическими лекарственными средствами наблюдались случаи венозной тромбозии (ВТЭ). Поскольку у пациентов, принимающих нейрорептику, часто наблюдаются приобретенные факторы риска ВТЭ, до и во время лечения арипипразола нужно выявить все возможные факторы риска ВТЭ и принять все профилактические меры.

### Удлинение интервала QT.

Частота удлинения интервала QT при лечении арипипразола была сравнима с такой же при применении плацебо. Однако следует соблюдать осторожность при применении арипипразола пациентам, в семейном анамнезе которых есть случаи удлинения интервала QT (см. Раздел «Побочные реакции»).



### Поздняя дискинезия.

Редко сообщалось о симптомах поздней дискинезии у пациентов, принимавших арипипразол в течение периода до 1 года. В случае появления симптомов поздней дискинезии у пациента, принимает арипипразол, следует рассмотреть целесообразность снижения дозы лекарственного средства или прекращение лечения (см. Раздел «Побочные реакции»). Указанные симптомы могут временно обостриться или даже возникнуть после прекращения лечения.

### Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

ЗНС - это комплекс симптомов, связанный с применением антипсихотических лекарственных средств, который потенциально может иметь летальный исход. В клинических исследованиях арипипразола случаи развития ЗНС были редкими. Клиническими проявлениями ЗНС являются гиперпирексия (очень высокая температура тела), мышечная ригидность, измененный психический статус и признаки расстройства вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, усиленное потоотделение и сердечная аритмия). Дополнительные признаки могут включать повышение уровня КФК, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Однако наблюдались и отдельные случаи повышения уровня КФК и рабдомиолиза, не обязательно связанные с ЗНС. В случае появления у пациента симптомов ЗНС или необъяснимой очень высокой температуры тела без дополнительных клинических проявлений ЗНС, прием всех нейролептических активных веществ, среди них арипипразол, необходимо прекратить.

### Эпилептические припадки.

Наблюдались редкие случаи эпилептических приступов при лечении арипипразола. Поэтому арипипразол следует с осторожностью применять пациентам с эпилепсией в анамнезе или с состояниями, связанными с эпилептическими припадками.

### Пациенты пожилого возраста с психозом на фоне деменции.

Повышенная смертность: при применении арипипразола у пациентов пожилого возраста с психозом на фоне болезни Альцгеймера риск летального исхода повышен. Хотя причины летальных исходов были различными, большинство из них имела сердечно-сосудистую (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть) или инфекционную (например, пневмония) природу (см. Раздел «Побочные реакции»).

Цереброваскулярные побочные реакции: у пациентов пожилого возраста

(средний возраст - 84 года, диапазон 78-88 лет) наблюдались цереброваскулярные побочные реакции (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), в том числе и с летальным исходом. Также прослеживался выраженная взаимосвязь между дозами лекарственного средства и появлением цереброваскулярных побочных реакций у пациентов, принимавших арипипразол. Арипипразол не показан для лечения пациентов с психозом на фоне деменции.

#### *Гипергликемия и сахарный диабет.*

Гипергликемия, в некоторых случаях чрезвычайно тяжелая и связана с кетоацидозом или гиперосмолярной комой, среди которых и с летальным исходом, проявлялась у пациентов, принимавших атипичные нейролептики, в том числе арипипразол. Факторами риска тяжелых осложнений ожирение и диабет в семейном анамнезе. В исследованиях арипипразола не обнаружено значимых различий в частоте развития гипергликемических побочных реакций (включая сахарным диабетом) или патологических уровней глюкозы по сравнению с таковыми при применении плацебо. На основе имеющихся данных невозможно провести точную сравнительную оценку частоты гипергликемических побочных реакций у пациентов, принимавших арипипразол и другие атипичные нейролептики. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, принимающих любые нейролептики, включая арипипразол, фиксируя симптомы гипергликемии (такие как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а состояние пациентов с сахарным диабетом или факторами риска развития сахарного диабета необходимо регулярно контролировать по повышению уровня глюкозы.

#### *Гиперчувствительность.*

При применении арипипразола могут развиваться реакции гиперчувствительности, которые характеризуются аллергическими симптомами (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### *Увеличение массы тела.*

У пациентов с шизофренией и биполярным манией часто наблюдается увеличение массы тела вследствие сопутствующих заболеваний, применение нейролептиков, которые вызывают увеличение массы тела, а также вследствие нездорового образа жизни; это явление может привести к серьезным осложнениям. В течение постмаркетинговых исследований был обнаружен влияние арипипразола на увеличение массы тела пациентов. При лечении

арипипразола случаи увеличения массы тела обычно наблюдались у пациентов со значительными факторами риска, такими как наличие в анамнезе сахарного диабета, нарушений со стороны щитовидной железы, аденомы гипофиза.

#### *Дисфагия.*

Нейролептики, включая аripипразола, могут вызывать нарушения моторики пищевода и аспирации желудочного содержимого. Аripипразол следует с осторожностью применять пациентам с повышенным риском аспирационной пневмонии.

#### *Патологическая склонность к азартным играм и другие расстройства импульсного контроля.*

Пациенты могут чувствовать усиление случаев патологической склонности, особенно к азартным играм, и неспособность контролировать эти приступы во время приема аripипразола. Также сообщалось о гиперсексуальность, непреодолимое влечение к покупкам, переедание или неконтролируемый поезд до еды и другие расстройства импульсивной и компульсивного поведения. Важно, чтобы врачи сообщали пациентам о развитии новых или вышеупомянутых расстройств при лечении аripипразола. Следует отметить, что симптомы импульсного контроля могут быть связаны с основным расстройством, однако иногда сообщалось о прекращении побуждений при уменьшении дозы лекарственного средства или при прекращении лечения. Расстройства импульсного контроля могут нанести вред пациенту и другим людям, если они не определены. Если у пациента разовьются такие склонности во время приема аripипразола, необходимо решить вопрос об уменьшении дозы или прекращении лечения.

#### *Пациенты с сопутствующим синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).*

Несмотря на высокую частоту сопутствующих заболеваний биполярного расстройства I типа и СДВГ, данные по безопасности одновременного применения аripипразола и стимуляторов очень ограничены, поэтому при одновременном назначении этих средств необходима чрезвычайная осторожность.

### *Падения.*

Арипипразол может вызвать сонливость, постуральную гипотонию, двигательную и сенсорную нестабильность может привести к падениям. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с более высоким риском (пожилые люди или истощены пациенты), либо рассмотреть применение более низкой начальной дозы (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

### *Важная информация о вспомогательные вещества.*

Таблетки Минтегра содержат лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

Таблетки Минтегра содержат 9,0 или 13,5 или 27,0 мг/доза натрия соответственно. Следует соблюдать осторожность при применении лекарственного средства пациентам, которые применяют натрий-контролируемую диету.

Это лекарственное средство содержит аспартам, который является производным фенилаланина, что опасно для больных фенилкетонурией.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Арипипразол имеет незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами в связи с потенциальным воздействием на нервную систему и органы зрения и проявлением побочных реакций, таких как седация, сонливость, обморок, нечеткость зрения, диплопия (см. раздел «Побочные реакции »).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность.*

Адекватные контролируемые исследования арипипразола с участием беременных женщин не проводились. Сообщалось о врожденных аномалиях, однако причинно-следственной связи с приемом арипипразола установлено не было. Известны данные исследований на животных не опровергают возможности негативного влияния на внутриутробное развитие. Пациентам следует сообщать врачу о наступлении беременности или намерении забеременеть во время лечения арипипразола. В связи с недостаточной информацией о безопасности применения арипипразола в период беременности его можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза для беременной превышает потенциальный риск

для плода.

У новорожденных, матери которых принимали нейрорептины (включая арипипразол) в течение III триместра беременности, возможны нежелательные реакции, включая экстрапирамидными симптомами и/или синдромом отмены, которые могут быть различными по тяжести и продолжительности. Известно о случаях возбуждения, гипертензии, гипотензии, тремора, сонливости, респираторного дистресса или расстройств при кормлении. Следовательно, необходимо тщательно следить за состоянием таких новорожденных.

#### Период кормления грудью.

Арипипразол выделяется в грудное молоко. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращения/удержание от терапии арипипразола с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимущества терапии для женщины.

#### Фертильность.

Согласно данным исследований репродуктивной токсичности арипипразол не влияет на фертильность.

### **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство предназначено для перорального применения. Таблетку следует положить на язык, где она быстро диспергируется в слюне. Таблетку можно принимать с жидкостью или без нее. Удалить таблетку из ротовой полости неповрежденной трудно. Поскольку таблетка является хрупкой, ее следует принимать сразу после открытия блистера. В качестве альтернативы, таблетку можно диспергировать в воде и выпить полученную суспензию. Таблетки, диспергируются в ротовой полости, могут быть использованы как альтернативная лекарственная форма для пациентов, которые испытывают трудности с глотанием.

#### Взрослые.

**Шизофрения:** рекомендуемая начальная доза составляет 10 или 15 мг 1 раз в сутки, поддерживающая доза - 15 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Арипипразол эффективен в диапазоне доз от 10 до 30 мг в сутки. Повышение эффективности при приеме суточной дозы, превышающей 15 мг, продемонстрировано не было, хотя отдельным пациентам может быть полезна

повышенная доза.

*Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.*

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа рекомендуемая начальная доза составляет 15 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи (в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения). Для некоторых пациентов может быть эффективным повышение дозы. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Профилактика рецидивов развития новых маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа: для предупреждения рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, принимавших арипипразол в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения, следует продолжать применение лекарственного средства в той же дозе. Учитывая клиническое состояние пациента возможна коррекция суточной дозы, в частности ее снижение.

#### Особые группы пациентов.

*Пациенты с нарушением функции печени.* Пациентам с легкой или средней степени тяжести печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Для предоставления рекомендаций пациентам с тяжелым нарушением функции печени недостаточно имеющихся данных. Дозу этим пациентам следует подбирать осторожно. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени максимальную суточную дозу 30 мг применять с осторожностью (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

*Пациенты с нарушением функции почек.* Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

*Пациенты пожилого возраста.* Безопасность и эффективность арипипразола в лечении шизофрении или маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа для пациентов в возрасте от 65 лет не установлена. Принимая во внимание более высокую чувствительность этой группы пациентов, следует рассмотреть целесообразность применения более низких начальных доз лекарственного средства, если этому не препятствуют другие клинические факторы (см. Раздел «Особенности применения»).

*Пол.* Коррекция дозы в зависимости от пола пациента не требуется (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

*Курение.* Учитывая путь метаболизма арипипразола, курильщикам коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Коррекция дозы в связи с взаимодействиями.* В случае одновременного введения мощных ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6 с арипипразолом дозу арипипразола следует снизить. Если из схемы комбинированного лечения изымается ингибитор CYP3A4 или CYP2D6, дозу арипипразола следует повысить (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае одновременного введения мощных индукторов CYP3A4 с арипипразолом дозу арипипразола следует повысить. Если из схемы комбинированного лечения изымается индуктор CYP3A4 дозу арипипразола следует снизить до рекомендуемой (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Дети**

Препарат не применяется детям, поскольку невозможно обеспечить начальную дозу согласно схемы лечения.

## **Передозировка**

Были сообщения о случайное или преднамеренное передозировки арипипразола при однократном приеме до 1260 мг, не сопровождалось летальным исходом. Медико важные симптомы включали летаргию, повышение артериального давления, сонливость, тахикардия, тошнота, рвота и диарея. Кроме того, описаны случаи передозировки арипипразола у детей (прием до 195 мг), не приводили к летальному исходу. К потенциально опасным симптомов передозировки относятся сонливость, кратковременная потеря сознания и экстрапирамидные расстройства.

*Лечение:* при передозировке требуется поддерживающая терапия, обеспечение адекватной проходимости дыхательных путей, оксигенация, искусственная вентиляция легких и симптоматическое лечение. Немедленно следует начать

мониторинг показателей работы сердца с регистрацией ЭКГ для выявления аритмий. После подтвержденной или предполагаемой передозировки арипипразола необходимо тщательное медицинское наблюдение до исчезновения всех симптомов.

Активированный уголь (50 г), введенное через 1 час после приема арипипразола, уменьшает AUC и уровень C<sub>max</sub> в крови арипипразола на 51% и 41% соответственно, поэтому рекомендуется его применение при передозировке. Хотя достоверных данных о применении гемодиализа при передозировке арипипразола нет, благоприятный эффект от этого метода маловероятен, так как арипипразол не выводится почками в неизмененном виде и в значительной степени связывается с белками плазмы крови.

### **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями были акатизия и тошнота, каждая из которых проявлялась больше чем в 3% пациентов принимавших арипипразол перорально.

Все побочные реакции приведены по системе классов и органов и частотой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1\ 000 - <1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10\ 000 - <1/1000$ ), редкие ( $<1/10\ 000$ ), частота неизвестна (не могут быть оценены по имеющимся данным). В рамках каждой группы частоты побочных реакций приведены в порядке убывания серьезности.

Частоту побочных реакций в течение постмаркетингового применения нельзя определить, поскольку информация о побочных реакциях получают из спонтанных сообщений. Итак, частота этих побочных реакций классифицируется как «неизвестная».

*Со стороны органа зрения:* часто - нечеткость зрения; нечасто - диплопия; частота неизвестна - окулогирный кризис.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - икота; неизвестно - аспирационная пневмония, ларингоспазм, орофарингеальный спазм.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - запор, диспепсия, тошнота, повышенное слюноотделение, рвота неизвестно - панкреатит, дисфагия, диарея, дискомфорт в области живота, дискомфорт в области желудка.



*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* неизвестно - печеночная недостаточность, гепатит, желтуха, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение АсАТ (АСТ), повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение уровня щелочной фосфатазы.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* неизвестно - недержание мочи, задержка мочи.

*Со стороны эндокринной системы:* редко - гиперпролактинемия; неизвестно - диабетическая гиперосмолярная кома, диабетический кетоацидоз.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:* часто - сахарный диабет нечасто - гипергликемия; неизвестно - гипонатриемия, анорексия, уменьшение или увеличение массы тела.

*Со стороны нервной системы:* часто - акатизия, экстрапирамидные расстройства, тремор, головная боль, седация, сонливость, головокружение нечасто - дистония, поздняя дискинезия; неизвестно - ЗНС, судороги grand mal, серотониновый синдром, нарушение речи.

*Со стороны психики:* часто - бессонница, тревожность, беспокойство; нечасто - депрессия, гиперсексуальность; неизвестно - суицидальные попытки, суицидальные мысли и суицид, патологическая игромания, расстройства импульсного контроля, компульсивное переедание, непреодолимое влечение к покупкам, дромомания, агрессия, возбуждение, нервозность.

*Со стороны сердца:* нечасто - тахикардия неизвестно - внезапная смерть невыясненной этиологии, torsades de pointes, удлинение QT-интервала, желудочковая аритмия, остановка сердца, брадикардия.

*Со стороны сосудов:* нечасто - ортостатическая гипотензия неизвестно - венозная тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен), гипертензия, обморок.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* неизвестно - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* неизвестно - аллергические реакции (например, анафилактическая реакция, ангионевротический отек, включая отек языка, отек лица, зуд, крапивница).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* неизвестно - сыпь, реакция светочувствительности, алопеция, повышенная потливость.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* неизвестно - рабдомиолиз, миалгия, скованность.

*Беременность, послеродовой период и перинатальное состояние:* неизвестно - синдром отмены лекарств у новорожденных.

*Со стороны репродуктивной системы:* неизвестно - приапизм.

*Общие нарушения:* часто - усталость; неизвестно - нарушение терморегуляции (гипотермия, пирексия), боль в груди, периферические отеки.

*Лабораторные показатели:* неизвестно - повышение концентрации глюкозы в крови, повышение уровня гликозилированного гемоглобина, колебания концентрации глюкозы в крови, повышение уровня КФК.

### Описание отдельных побочных реакций.

Экстрапирамидные расстройства включали паркинсонизм, акатизия, дистония, дискинезия.

#### *Дистония.*

Для данного класса лекарственных средств характерные симптомы дистонии, удлиненного патологического сокращения мышц, могут возникать у пациентов в течение первых дней лечения. Симптомы дистонии включают спазм мышц шеи, иногда прогрессируют к сужению горла, затруднение глотания, дыхания и/или протрузии языка. Поскольку эти симптомы могут возникать при применении низких доз, они возникают чаще и с тяжелым течением при применении в высоких дозах нейролептиков первого поколения. Повышенный риск возникновения острой дистонии отмечается у мужчин и пациентов младшего возраста.

#### *Пролактин.*

В клинических испытаниях по одобренным показаниям в наблюдениях были случаи как увеличения, так и уменьшения пролактина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем.

#### *Лабораторные параметры.*

Клинически значимых различий обычных лабораторных показателей и липидных параметров в группах пациентов, получавших арипипразол и плацебо, не обнаружено. Повышение уровня КФК, обычно временное и бессимптомное, наблюдалось у 3,5% пациентов, получавших арипипразол, и в 2,0% пациентов, получавших плацебо.

Патологическая страсть к азартным играм и другие расстройства контроля импульсной поведения.

Патологическая страсть к азартным играм, гиперсексуальность, непреодолимое влечение к покупкам, переедание или неконтролируемый влечение к пище могут возникать у пациентов, принимающих арипипразол.

#### *Другие данные.*

Побочные реакции, выявленные во время лечения арипипразола, имеют СНН, позднюю дискинезию, судороги, цереброваскулярные побочные реакции и повышение летальности у пациентов пожилого возраста с деменцией,

гипергликемией и сахарным диабетом (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакции.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему сообщений.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

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

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Ронтис Хеллас Медикал энд Фармасьютикал Продактс С.А.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

П.А. Бокс 3012 Лариса Индастриал Ареа, Лариса, 41004, Греция.

#### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).