

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Арипризол®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Арипризол®

Международное непатентованное наименование: арипипразол

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

Действующее вещество: арипипразол 10,00 / 15,00 / 30,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 61,23 / 91,53 / 183,69 мг, крахмал кукурузный - 10,45 / 15,675 / 31,35 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 10,45 / 15,675 / 31,35 мг, гипролоза - 1,90 / 2,85 / 5,70 мг, магния стеарат - 0,95 / 1,425 / 2,85 мг, краситель железа оксид красный (E172) (для дозировок 10 мг и 30 мг) - 0,02 / 0,06 мг, краситель железа оксид желтый (E172) (для дозировки 15 мг) - 0,345 мг.

Описание

Таблетки 10 мг: усеченно-овальные, двояковыпуклые таблетки бледно-розового цвета с риской на одной стороне.

Линия разлома (риска) не предназначена для деления таблетки.

Таблетки 15 мг: круглые, плоские таблетки с фаской бледно-желтого цвета.

Таблетки 30 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки бледно-розового цвета.

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

Код АТХ: [N05AX12]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Предполагается, что терапевтическое действие аripипразола при шизофрении и биполярном расстройстве 1 типа обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении D₂-дофаминовых и 5HT_{1a}-серотониновых рецепторов и антагонистической активностью в отношении 5HT_{2a}-серотониновых рецепторов. Аripипразол в экспериментах на животных проявил антагонизм в отношении дофаминергической гиперактивности и агонизм в отношении дофаминергической гипоактивности. Аripипразол обладает высокой аффинностью *in vitro* к D₂- и D₃-дофаминовым рецепторам, 5HT_{1a}- и 5HT_{2a}-серотониновым рецепторам и умеренной аффинностью к D₄-дофаминовым, 5HT_{2c}- и 5HT₇-серотониновым, α₁-адренорецепторам и H₁-гистаминовым рецепторам. Аripипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием аффинности к м-холинорецепторам. Некоторые клинические эффекты аripипразола могут объясняться взаимодействием с иными, чем дофаминовыми и серотониновыми, рецепторами.

При применении внутрь аripипразола у здоровых добровольцев в дозе от 0,5 до 30 мг один раз в день в течение 2 недель наблюдается дозозависимое снижение связывания 11C-раклоприда, лиганда D₂/D₃-дофаминовых рецепторов, с хвостатым ядром и оградой по данным позитронно-эмиссионной томографии.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь аripипразол быстро всасывается, при этом его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3-5 ч. Аripипразол в минимальной степени подвергается пресистемному метаболизму. Абсолютная биодоступность таблеток составляет 87 %. Пища с высоким содержанием жира не влияет на фармакокинетику аripипразола.

Распределение

Аripипразол интенсивно распределяется в тканях, кажущийся объем распределения составляет 4,9 л/кг, что указывает на значительное экстраваскулярное распределение. При терапевтических концентрациях в крови аripипразол и его основной метаболит дегидроарипипразол более чем на 99 % связываются с белками плазмы крови, главным образом – с альбумином.

Не отмечено суточных колебаний распределения аripипразола и его метаболита дегидроарипипразола.

Метаболизм

Аripипразол метаболизируется в печени тремя путями: дегидрированием, гидроксилированием и N-дезалкилированием. По данным исследований *in vitro*,

дегидрирование и гидроксилирование арипипразола происходит под действием изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, а N-дезалкилирование катализируется изоферментом CYP3A4. Арипипразол является основным действующим веществом в крови. При равновесном состоянии площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) дегидроарипипразола составляет около 40 % AUC арипипразола в плазме.

Выведение

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) арипипразола - примерно 75 часов у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6 и примерно 146 часов у пациентов с низкой активностью данного изофермента. Общий клиренс арипипразола составляет 0,7 мл/мин/кг, главным образом за счет выведения печенью.

После однократного приема внутрь меченного [^{14}C] арипипразола примерно 27 % радиоактивности определяется в моче и примерно 60 % - в кале. Менее 1 % неизменного арипипразола определяется в моче, и примерно 18 % принятой дозы в неизменном виде выводится с калом.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика арипипразола и дегидроарипипразола у детей от 10 до 17 лет была такой же, как у взрослых после корректировки разницы в массе тела.

Лица пожилого возраста

Различий параметров фармакокинетики арипипразола у взрослых пациентов с шизофренией и у здоровых добровольцев, обусловленных возрастом, не выявлено.

Пол

Различий параметров фармакокинетики арипипразола у взрослых пациентов с шизофренией и у здоровых добровольцев, обусловленных полом, не выявлено.

Курение

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

Расовая принадлежность

В исследованиях не было выявлено клинически значимого влияния расовых различий на фармакокинетику арипипразола.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

После однократного приема арипипразола лицами с различной степенью тяжести цирроза печени (Класс А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не было выявлено существенного влияния нарушения функции печени на фармакокинетику арипипразола и дегидроарипипразола, однако, в исследовании участвовали только три 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.

Показания к применению

Препарат Арипризол® 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.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к арипипразолу и/или к любому компоненту препарата,
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены),
- период грудного вскармливания,
- дефицит лактазы, редкая наследственная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца или перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и нарушения проводимости), цереброваскулярными заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия и прием гипотензивных препаратов) в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии; у пациентов с судорожными приступами или страдающих заболеваниями, при которых возможны судороги; у пациентов с повышенным риском гипертермии

(например, при интенсивных физических нагрузках, перегревании, приеме м-холиноблокаторов, при обезвоживании из-за способности нейролептиков нарушать терморегуляцию); у пациентов с повышенным риском аспирационной пневмонии из-за риска нарушения моторной функции пищевода и аспирации; у пациентов, страдающих ожирением, и при наличии сахарного диабета в семейном анамнезе; у пациентов с высоким риском суицида (психотические заболевания, биполярные расстройства, большое депрессивное расстройство); у лиц в возрасте 18-24 года в связи с риском развития суицидального поведения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения у беременных женщин не проводилось. Неизвестно, может ли применение препарата Арипризол® беременной женщиной оказать вредное воздействие на плод или вызвать нарушения репродуктивной функции. У новорожденных, матери которых принимали нейролептики в течение последнего триместра беременности, в послеродовом периоде существует риск развития экстрапирамидных расстройств и синдрома «отмены». Зарегистрированы случаи возбуждения, мышечной гипертонии или гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома, нарушения при кормлении. Данные симптомы имели различную степень тяжести, иногда они проходили без лечения, в других случаях новорожденные нуждались в интенсивной терапии и продолжительной госпитализации. При применении арипипразола развитие у новорожденных подобной симптоматики отмечалось очень редко.

Пациенток следует предупредить, что они должны немедленно сообщить врачу о наступлении беременности на фоне лечения, а также следует проинформировать врача о планируемой беременности.

Препарат Арипризол® можно применять при беременности, только если потенциальная польза применения для матери превышает возможный риск для плода.

Грудное вскармливание

Арипипразол проникает в грудное молоко. В случае необходимости применения препарата грудное вскармливание отменяют.

Способ применения и дозы

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 проводят с интервалом не менее 24 часов. В клинических исследованиях при маниакальных эпизодах продемонстрирована эффективность препарата в дозах 15 – 30 мг в сутки при приеме в течение 3-12 недель. Безопасность доз выше 30 мг в сутки в клинических исследованиях не оценивалась.

При наблюдении за пациентами с биполярным расстройством I типа, перенесшими маниакальный или смешанный эпизод, у которых отмечалась стабилизация симптомов на фоне приема арипипразола л (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 арипипразол в начальной дозе 5 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости терапии суточную дозу можно еженедельно увеличивать на 5 мг до максимальной - не более 15 мг в сутки.

При применении препарата Арипризол® невозможно достичь рекомендуемой начальной дозы 5 мг в сутки. В этом случае следует применять другой лекарственный препарат, содержащий арипипразол в качестве действующего вещества

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы при назначении препарата Арипризол® пациентам с печеночной недостаточностью не требуется. Пациентам с печеночной недостаточностью дозу 30 мг/сут назначают с осторожностью.

Лица 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.

Влияние пола пациента на режим дозирования

Режим дозирования препарата Арипризол® для пациентов обоего пола одинаков.

Влияние курения на режим дозирования

Режим дозирования препарата Арипризол® для курящих и некурящих пациентов одинаков.

Режим дозирования при сопутствующей терапии

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

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

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

При одновременном применении арипипразола и мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) и CYP3A4 (кетоназол, кларитромицин) доза арипипразола должна быть уменьшена на $\frac{3}{4}$ (то есть до 25 % обычной дозы). При отмене ингибиторов изоферментов CYP2D6 и/или CYP3A4 доза арипипразола должна быть увеличена.

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

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

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

Дети

Применение препарата Арипризол® у детей в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием клинических данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной популяции.

Способ применения

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

Таблетка Арипризола® с дозировкой 10 мг не делится на две равные части. Для обеспечения режима дозирования в 5 мг необходимо применение препаратов в соответствующей дозировке.

Побочное действие

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

НР распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Приведенные ниже НР были зарегистрированы как в ходе клинических исследований, так и в пострегистрационный период. Частота НР в ходе пострегистрационного периода наблюдения не может быть определена, поскольку информация была получена из спонтанных сообщений. Поэтому частота встречаемости данных НР классифицирована как «частота неизвестна».

	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	-	-	Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	-	-	Аллергические реакции (например, анафилактическая реакция, ангионевротический отек, включая припухлость языка, отек языка, отек лица, кожный зуд или крапивницу)
<i>Эндокринные нарушения</i>	-	Гиперпролактинемия	Диабетическая гиперосмолярная кома Диабетический кетоацидоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Сахарный диабет	Гипергликемия	Гипонатриемия Анорексия Снижение массы тела Увеличение массы тела

<i>Психические нарушения</i>	Бессонница Тревога Беспокойство	Депрессия Гиперсексуальность	Попытки суицида, суицидальные мысли и завершенный суицид (раздел 4.4., подраздел «Особые указания») Патологическое влечение к азартным играм. Нарушения контроля побуждений. Переедание. Компульсивные (неконтролируемые) покупки. Пориомания (импульсивное влечение к перемене мест). Агрессия. Возбуждение Нервозность
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Акатизия Экстрапирамидные нарушения Тремор Головная боль Седация Сонливость Головокружение	Поздняя дискинезия Дистония	Злокачественный нейрорептический синдром (ЗНС) Большой эпилептический припадок Серотониновый синдром Нарушение речи
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нечеткость зрения	Диплопия Светобоязнь	Окулогирный криз
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	-	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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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 Алоpecia Повышенное потоотделение
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	-	-	Рабдомиолиз Миалгия 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 груди Периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение концентрации глюкозы в крови; повышение содержания гликированного гемоглобина; колебания концентрации глюкозы в крови; повышение активности

		креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови
--	--	---

Описание отдельных нежелательных реакций

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Шизофрения

В длительном 52-недельном контролируемом исследовании у пациентов, получавших арипипразол, отмечалась в целом низкая частота встречаемости (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 «Особые указания»)

Передозировка

В клинических исследованиях описаны случаи случайной или умышленной передозировки арипипразола с однократным приемом до 1260 мг, не сопровождавшиеся летальным исходом.

Симптомы: летаргия, повышение артериального давления, сонливость, тахикардия, потеря сознания, тошнота, рвота, диарея. У госпитализированных пациентов не выявлено клинически значимых изменений основных физиологических показателей, лабораторных параметров и ЭКГ.

Описаны случаи передозировки арипипразола у детей (прием до 195 мг) без летального исхода. Потенциально опасными *симптомами* передозировки являются сонливость, экстрапирамидные расстройства и преходящая потеря сознания.

Лечение: контроль жизненно важных функций, ЭКГ для выявления возможной аритмии, поддерживающая терапия, обеспечение проходимости дыхательных путей, оксигенация, эффективная вентиляция легких, активированный уголь, симптоматическое лечение, тщательное медицинское наблюдение до исчезновения всех симптомов. Данных о применении гемодиализа при передозировке арипипразола нет; благоприятный эффект

этого метода маловероятен, поскольку арипипразол не выводится почками в неизменном виде и в значительной мере связывается с белками плазмы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Арипипразол может усилить эффект антигипертензивных препаратов, поскольку обладает антагонистическим действием в отношении альфа1-адренорецепторов.

Механизм действия арипипразола связан с влиянием на центральную нервную систему, это необходимо учитывать при совместном применении с алкоголем или другими лекарственными средствами, обладающими центральным действием.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении арипипразола и лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT или нарушающих электролитный баланс.

Влияние применения других препаратов на арипипразол

Блокатор H₂-гистаминовых рецепторов фамотидин снижает скорость всасывания арипипразола, однако, считается, что это не имеет клинически значимого эффекта.

Арипипразол метаболизируется различными путями, в том числе с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, однако не метаболизируется с помощью изофермента CYP1A, поэтому корректировка дозы курящим пациентам не требуется.

Хинидин и другие ингибиторы изофермента CYP2D6

Результаты клинического исследования с участием здоровых пациентов показали, что мощный ингибитор изофермента CYP2D6 (хинидин) увеличивает AUC арипипразола на 107 %, в то время как показатель C_{max} остается неизменным. Показатели AUC и C_{max} дегидроарипипразола, активного метаболита, были снижены на 32 % и 47 % соответственно. Необходимо снизить дозу арипипразола приблизительно наполовину от назначенной дозы при одновременном применении арипипразола с хинидином. Другие мощные ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, могут оказывать аналогичное действие, поэтому рекомендуется аналогичное снижение дозы арипипразола в случае их одновременного применения.

Кетоконазол и другие ингибиторы изофермента CYP3A4

Результаты клинического исследования с участием здоровых пациентов показали, что мощный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол) увеличивает показатели AUC арипипразола и C_{max} на 63 % и 37 % соответственно. Показатели AUC и C_{max} дегидроарипипразола увеличились на 77 % и 43 % соответственно.

У медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6 одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 может привести к высокой концентрации

арипипразола в плазме крови по сравнению с быстрыми метаболитами изофермента CYP2D6. При рассмотрении вопроса об одновременном применении кетоконазола или других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с арипипразолом возможная польза должна превышать возможный риск для пациента.

При одновременном применении кетоконазола и арипипразола доза препарата Арипризол® должна быть снижена примерно на половину рекомендуемой дозы.

При совместном применении арипипразола с другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как итраконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, можно ожидать аналогичное действие, поэтому дозу препарата Арипризол® также следует снизить.

В случае прекращения приема ингибитора изофермента CYP2D6 или CYP3A4 доза препарата Арипризол® должна быть увеличена до уровня, соответствующему уровню до начала совместного применения.

При одновременном применении арипипразола и слабых ингибиторов изоферментов CYP3A4 (например, дилтиазем или эсциталопрам) или CYP2D6 можно ожидать незначительного увеличения концентрации арипипразола в плазме крови.

Карбамазепин и другие индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении арипипразола с карбамазепином, мощным индуктором изофермента CYP3A4, геометрические средние показатели $C_{\max}$ и AUC арипипразола снижались на 68 % и 73 % соответственно, а геометрические средние показатели $C_{\max}$ и AUC дегидроарипипразола – на 69 % и 71 % соответственно, в сравнении с применением 30 мг арипипразола в виде монотерапии. При совместном применении с карбамазепином дозу арипипразола необходимо увеличить в 2 раза. При совместном применении арипипразола с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренз, невирапин и зверобой, можно ожидать аналогичное действие, поэтому дозу препарата Арипризол® следует увеличить. В случае прекращения приема индуктора изофермента CYP3A4 доза препарата Арипризол® должна быть уменьшена до рекомендуемой.

Препараты вальпроевой кислоты и лития

При одновременном применении арипипразола с препаратами лития или вальпроевой кислоты не наблюдалось существенных клинических изменений в концентрации арипипразола в плазме крови.

Серотониновый синдром

Случаи серотонинового синдрома были зафиксированы у пациентов, принимающих арипипразол. Признаки и симптомы данного состояния могут появиться особенно при

применении с другими серотонинергическими препаратами, например, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗСН), или препаратами, увеличивающими концентрацию арипипразола в плазме крови.

Влияние применения арипипразола на другие препараты

В клинических исследованиях арипипразол в дозах 10-30 мг/сут не оказал значимого влияния на метаболизм субстратов изоферментов CYP2D6 (декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, арипипразол и дегидроарипипразол не изменяли биотрансформацию лекарственных средств, метаболизирующихся изоферментом CYP1A2 *in vitro*. Таким образом, маловероятно, что арипипразол может вызвать клинически значимое влияние на препараты, метаболизируемые с участием этих изоферментов.

При одновременном применении арипипразола с вальпроевой кислотой, препаратами лития или ламотриджином не наблюдалось клинически значимого изменения концентрации вальпроевой кислоты, лития или ламотриджина в плазме крови.

Особые указания

Терапевтическое действие антипсихотических препаратов развивается в течение нескольких дней до нескольких недель. В этот период необходимо наблюдать за состоянием пациента.

Суицидальные попытки

Явления суицидального поведения свойственно при психозах и переменах настроения, в некоторых случаях оно наблюдается сразу же после начала или изменения лечения антипсихотическими препаратами, включая лечение арипипразолом. При лечении антипсихотическими препаратами необходимо наблюдать за пациентами, входящими в группу повышенного риска. Результаты одного эпидемиологического исследования показали, что у пациентов с шизофренией или биполярным расстройством не наблюдалось повышенного риска суицидальности при лечении арипипразолом, по сравнению с другими антипсихотическими препаратами. Недостаточно клинических данных, чтобы оценить этот риск у более молодых пациентов (в возрасте младше 18 лет), однако есть основания предполагать, что риск сохраняется через 4 недели лечения антипсихотическими препаратами, включая арипипразол.

Сердечно-сосудистые заболевания

Арипипразол следует применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечная

недостаточность, нарушения сердечной проводимости в анамнезе), нарушениями мозгового кровообращения, состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия, терапия антигипертензивными средствами) или гипертензии, включая эссенциальную или злокачественную.

При применении антипсихотических препаратов были зарегистрированы случаи венозной тромбоэмболии. Поскольку пациенты, проходящие лечение антипсихотическими препаратами, зачастую имеют приобретенные факторы риска для развития венозной тромбоэмболии, необходимо определить все возможные факторы риска развития венозной тромбоэмболии до начала и во время лечения препаратом Арипризол® с проведением профилактических мер.

Нарушения проводимости

В клинических исследованиях арипипразола частота возникновения удлинения интервала QT была сопоставима с группой плацебо. Арипипразол, как и другие антипсихотические препараты, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в семейном анамнезе удлинение интервала QT.

Поздняя дискинезия

В клинических исследованиях, продолжавшихся менее 1 года, в ходе лечения арипипразолом наблюдались нечастые случаи дискинезии, требующей срочного лечения. Если у пациента при лечении препаратом Арипризол® появляются признаки и симптомы поздней дискинезии, следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения лечения. Симптомы дискинезии могут временно усилиться или даже впервые появиться после отмены терапии.

Прочие экстрапирамидные нарушения

В клинических исследованиях арипипразола у детей наблюдались акатизия и паркинсонизм. В случае появления признаков и симптомов прочих экстрапирамидных нарушений следует рассмотреть возможность снижения дозы арипипразола с последующим наблюдением за пациентом.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

Злокачественный нейролептический синдром является потенциально опасной для жизни совокупностью симптомов, связанных с применением антипсихотических препаратов. В клинических исследованиях во время лечения арипипразолом наблюдались редкие случаи ЗНС, который проявляется гиперпирексией, мышечной ригидностью, нарушениями психики и нестабильностью вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс и артериальное давление, тахикардия, потливость, сердечная аритмия). Кроме того, в некоторых случаях возникают увеличение активности КФК, миоглобинурия

(рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. В случае возникновения симптомов ЗНС или необъяснимой лихорадки все нейролептики, включая препарат Арипризол[®], следует отменить.

Судороги

В клинических исследованиях в ходе лечения арипипразолом наблюдались нечастые случаи появления судорог. Поэтому, арипипразол следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе и риском их развития.

Психозы, связанные со старческой деменцией

В трех плацебо-контролируемых клинических исследованиях применения арипипразола у пожилых пациентов (средний возраст 82,4 года, возрастной диапазон 56-99 лет) с психозом, обусловленным болезнью Альцгеймера, наблюдалось повышение риска летального исхода по сравнению с группой плацебо. Смертность при приеме арипипразола составила 3,5 % по сравнению с 1,7 % в группе плацебо. Несмотря на то, что причины смерти различались, основными причинами большинства смертельных случаев были либо нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (включая сердечную недостаточность, внезапную смерть), либо развитие инфекции (включая пневмонию).

В ходе этих же клинических исследований у пожилых пациентов (средний возраст 84 года, возрастной диапазон 78-88 лет) сообщалось о развитии цереброваскулярных нежелательных реакций (включая инсульт, транзиторную ишемическую атаку), в том числе с летальным исходом. В целом, у 1,3 % пациентов при лечении арипипразолом наблюдались цереброваскулярные нежелательные реакции по сравнению с 0,6 % пациентов, получавших плацебо. Это различие не было статистически значимым. Тем не менее, в одном из этих исследований фиксированной дозы арипипразола выявлена значимая взаимосвязь дозы с цереброваскулярными нежелательными реакциями.

Арипризол[®] не рекомендуется для применения у пациентов с психозами, обусловленными деменцией.

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. Связь между приемом атипичных нейролептиков и нарушениями гипергликемического типа остается неясной. В клинических исследованиях применения арипипразола не наблюдалось существенного различия в частоте нежелательных реакций, сопровождающихся гипергликемией (включая диабет) или в изменении лабораторных величин гликемии по сравнению с группой плацебо.

Пациенты, у которых диагностирован сахарный диабет, при приеме атипичных нейролептиков должны регулярно проводить определение концентрации глюкозы в крови. Пациенты, у которых присутствуют факторы риска развития сахарного диабета (ожирение, наличие сахарного диабета в семейном анамнезе), при приеме атипичных нейролептиков должны проводить определение концентрации глюкозы в крови в начале курса и периодически в процессе приема препарата. У пациентов, принимающих атипичные нейролептики, необходим постоянный мониторинг симптомов гипергликемии (повышенная жажда, учащенное мочеиспускание, полифагия, слабость). Особое внимание следует уделять пациентам с сахарным диабетом и факторами риска его развития.

Гиперчувствительность

Как и при применении других лекарственных препаратов, при приеме арипипразола могут развиваться реакции гиперчувствительности в виде аллергических симптомов.

Увеличение массы тела

Увеличение массы тела обычно наблюдается у пациентов с шизофренией и биполярной манией вследствие развития сопутствующих заболеваний, использования антипсихотических препаратов, которые вызывают увеличение массы тела, нездорового образа жизни, которые могут привести к острым осложнениям. Сообщения о случаях увеличения массы тела были получены в постмаркетинговый период у пациентов, которые принимали арипипразол. Обычно данные нежелательные реакции наблюдались у пациентов при наличии значимых факторов риска, таких как сахарный диабет, заболевание щитовидной железы или аденома гипофиза. В рамках клинических исследований прием арипипразола не вызывал клинически значимое увеличение массы тела.

В клинических исследованиях пациентов подросткового возраста с биполярной манией при приеме арипипразола масса тела увеличивалась через 4 недели лечения. Необходим постоянный мониторинг массы тела у пациентов подросткового возраста с биполярной манией. Если увеличение массы тела клинически значимо, необходимо снизить дозу арипипразола.

Дисфагия

При применении нейролептиков отмечались случаи нарушений перистальтики пищевода и, как следствие, аспирационная пневмония. Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с факторами риска развития аспирационной пневмонии.

Патологическое влечение к азартным играм и иные расстройства контроля поведения

В пострегистрационный период были зарегистрированы сообщения о патологическом влечении к азартным играм, усилении половой активности, компульсивном шопинге,

компульсивном переедании, а также иные формы импульсивного или компульсивного поведения у пациентов, принимающих арипипразол, независимо от того, были ли у этих пациентов навязчивые потребности в анамнезе. Пациенты, имеющие в анамнезе навязчивые потребности, могут подвергаться повышенному риску развития этого расстройства и должны находиться под тщательным наблюдением при применении арипипразола.

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 рассматривать применение более низких начальных доз (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Лактоза

Препарат Арипризол® препарат содержит в составе лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Пациенты с сопутствующим синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)

Несмотря на высокую частоту сочетания биполярного расстройства I типа и СДВГ, имеются очень ограниченные данные по безопасности одновременного применения арипипразола и психостимуляторов, поэтому следует соблюдать осторожность в случае их совместного применения.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациентов следует предупреждать о необходимости соблюдать осторожность до тех пор, пока пациенты не удостоверятся, что препарат не оказывает на них негативного влияния.

Форма выпуска

Таблетки 10 мг, 15 мг, 30 мг.

По 6 таблеток в блистере из комбинированного материала оПА/Ал/ПВХ фольги (ориентированный полиамид/алюминиевая фольга/пленка поливинилхлоридная). Пять блистеров вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия,

48000, г. Копривница, ул. Даница, 5,

тел: + 385 48 659 011, факс: + 385 48 625 271,

e-mail: belupo@belupo.hr.

Организация, принимающая претензии потребителей на территории Российской Федерации:

Представительство компании БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия
в России

Москва, 119330, Ломоносовский просп., д. 38, кв. 71-72,

телефон: +7(495)933-72-13, факс: +7(495)933-72-15.