МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004452-120917
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МИРИУМ

Регистрационный номер:

Торговое название: МИРИУМ

Международное непатентованное название (МНН): арипипразол

Лекарственная форма: таблетки

СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: арипипразол – 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг;

вспомогательные вещества:

таблетки 5 мг: натрия гликолят крахмала – 2,85 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 5,00 мг, лактозы моногидрат – 33,25 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 1,00 мг, магния стеарат – 0,40 мг;

таблетки 10 мг: натрия гликолят крахмала – 5,68 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 10,00 мг, лактозы моногидрат – 66,50 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 2,00 мг, железа оксид красный (Е 172) – 0,02 мг, магния стеарат – 0,80 мг;

таблетки 15 мг: натрия гликолят крахмала – 8,26 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 15,00 мг, лактозы моногидрат – 99,75 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 3,00 мг, железа оксид желтый (Е 172) – 0,29 мг, магния стеарат – 1,20 мг;

таблетки 20 мг: натрия гликолят крахмала – 11,40 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 20,00 мг, лактозы моногидрат – 133,00 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 4,00 мг, магния стеарат – 1,60 мг;

таблетки 30 мг: натрия гликолят крахмала – 17,04 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 30,00 мг, лактозы моногидрат – 199,50 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 6,00 мг, железа оксид красный (Е 172) – 0,06 мг, магния стеарат – 2,40 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с вдавленными надписями «ARZ» на одной стороне и «5» на другой стороне.

Таблетки 10 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки розового цвета с возможным наличием более светлых и более темных вкраплений, с вдавленными надписями «ARZ» и «10» на одной стороне.

Таблетки 15 мг: круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета с вдавленными надписями «ARZ» и «15» на одной стороне.

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с вдавленными надписями «ARZ» и «20» на одной стороне.

Таблетки 30 мг: круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета с возможным наличием единичных вкраплений, с вдавленными надписями «ARZ» и «30» на одной стороне. Возможно наличие небольшой круглой вмятины посередине таблетки на стороне без гравировки.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антипсихотическое средство (нейролептик).

Код АТХ: N05AX12

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Предполагается, что терапевтическое действие арипипразола при шизофрении и биполярном расстройстве I типа обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении D_2-дофаминовых и 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов и антагонистической активностью в отношении 5-HT_{2A}-серотониновых рецепторов. Арипипразол в экспериментах на животных проявлял антагонизм в отношении дофаминергической гиперактивности и агонизм в отношении дофаминергической гипоактивности.

Арипипразол обладает высокой аффинностью в условиях *in vitro* к D_2- и D_3-дофаминовым рецепторам, 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-серотониновым рецепторам и умеренной аффинностью к D_4-дофаминовым, 5-HT_{2C}- и 5-HT_7-серотониновым, α_1-адренорецепторам и H_1-гистаминовым рецепторам. Арипипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием значительной аффинности к м-холинорецепторам. Некоторые клинические эффекты арипипразола можно объяснить взаимодействием с другими типами рецепторов, помимо дофаминовых и серотониновых.

Прием арипипразола внутрь в дозах от 0,5 до 30 мг один раз в сутки здоровыми добровольцами в течение 2-х недель приводит к дозозависимому снижению связывания ^{11}C-раклоприда, лиганда D_2/D_3-дофаминовых рецепторов, с хвостатым ядром и оградой по данным позитронно-эмиссионной томографии.

Фармакокинетика

Всасывание

Арипипразол быстро всасывается после приема внутрь, при этом максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3-5 часов. Арипипразол в минимальной степени подвергается пресистемному метаболизму. Абсолютная биодоступность таблеток арипипразола составляет 87 %. Прием пищи с высоким содержанием жира не оказывает влияния на фармакокинетику арипипразола.

Распределение

Арипипразол интенсивно распределяется в тканях, кажущийся объем распределения составляет 4,9 л/кг, что свидетельствует о значительном внесосудистом распределении. При терапевтических концентрациях арипипразола и дегидроарипипразола более чем на 99 % связываются с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами.

Метаболизм

Арипипразол в значительной степени метаболизируется в печени тремя путями: дегидрированием, гидроксилированием и N-дезалкилированием. По данным экспериментов *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 – основного метаболита составляет примерно 40 % AUC арипипразола в плазме крови.

Выведение

Средний период полувыведения ($T_{½}$) арипипразола составляет примерно 75 часов у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6 и примерно 146 часов у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6. 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 % неизмененного арипипразола выводится с мочой, и примерно 18 % принятой дозы в неизмененном виде выводится с калом.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Применение у детей

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

Пожилые пациенты

Различий параметров фармакокинетики арипипразола у здоровых пожилых и взрослых добровольцев не выявлено. Популяционный анализ фармакокинетики также не выявил существенного влияния возраста у пациентов с шизофренией.

Пол

Различий параметров фармакокинетики арипипразола у здоровых мужчин и женщин не выявлено. Популяционный анализ фармакокинетики также не выявил существенного влияния пола у пациентов с шизофренией.

Курение

Популяционный анализ фармакокинетики показал отсутствие клинически значимых эффектов курения на параметры фармакокинетики арипипразола.

Раса

Популяционный анализ фармакокинетики показал отсутствие влияния расовых различий на параметры фармакокинетики арипипразола.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

В исследовании однократной дозы у пациентов 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 циррозом печени класса С по классификации Чайлд-Пью, в связи с чем невозможно сделать окончательных выводов по их метаболической активности.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 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 антидепрессивной терапии при большом депрессивном расстройстве.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к арипипразолу и/или к вспомогательным веществам препарата.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (т. к. препарат содержит лактозу).
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца (ИБС) или перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или нарушения проводимости);
- у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию ортостатической гипотензии;
- у пациентов, страдающих судорожными припадками с судорогами или с 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 развития нарушения моторной функции пищевода и аспирации;
- у пациентов, страдающих ожирением или 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 лет в связи с риском развития суицидального поведения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных не проводилось. Неизвестно, может ли применение арипипразола беременной женщиной оказывать вредное воздействие на плод или вызывать нарушение репродуктивной функции. Известно, что у новорожденных, матери которых принимали нейролептики в течение III триместра беременности, в послеродовом периоде существует риск развития экстрапирамидных расстройств и/или синдрома «отмены». У них отмечались возбуждение, мышечная гипертония или гипотония, тремор, сонливость, респираторный дистресс-синдром, нарушения при кормлении. Данные симптомы имели различную степень тяжести; иногда они проходили без лечения, тогда как в других случаях новорожденные нуждались в интенсивной терапии и продолжительной госпитализации. При применении арипипразола развитие у новорожденных подобной симптоматики отмечалось очень редко.

Следует предупредить пациенток, что они должны немедленно сообщить врачу о наступлении беременности на фоне лечения, следует также информировать врача о планируемой беременности.

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

Арипипразол проникает в женское грудное молоко. При применении препарата грудное вскармливание не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Шизофрения

Рекомендуемая начальная доза составляет от 10 до 15 мг один раз в день, независимо от приема пищи. Поддерживающая доза обычно составляет 15 мг в день. В клинических исследованиях показана эффективность препарата в дозах от 10 до 30 мг/сут.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве

Монотерапия

Рекомендуемая начальная доза составляет 15 мг один раз в день, независимо от времени приема пищи. Изменение дозы, при необходимости, следует проводить с интервалом не менее 24 часов. В клинических исследованиях при маниакальных эпизодах продемонстрирована эффективность препарата в дозах 15-30 мг/сут при приеме в течение 3-12 недель. Безопасность доз выше 30 мг/сут в клинических исследованиях не оценивалась.

При наблюдении за пациентами с биполярным расстройством I типа, перенесшими маниакальный или смешанный эпизод, у которых отмечалась стабилизация симптомов на фоне приема препарата (15 мг/сут или 30 мг/сут при начальной дозе 30 мг/сут) 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.

Дополнительная терапия при большом депрессивном расстройстве

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

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

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы при назначении арипипразола пациентам с легкой и умеренной тяжести печеночной недостаточностью не требуется.

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью дозу 30 мг назначают с осторожностью.

Применение у пациентов в возрасте старше 65 лет

Коррекции дозы не требуется.

Влияние пола пациента на режим дозирования

Режим дозирования арипипразола для пациентов обоего пола одинаков.

Влияние курения на режим дозирования

Режим дозирования арипипразола для курящих и некурящих пациентов одинаков.

Режим дозирования при сопутствующей терапии

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

Режим дозирования не следует менять, если арипипразол назначают в качестве дополнительной терапии пациентам с большим депрессивным расстройством.

При одновременном применении арипипразола и мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) и CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин), доза арипипразола должна быть уменьшена на ¾ (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 ¾ (то есть до 25 % обычной дозы), а потом увеличена для достижения оптимального клинического результата.

Пациентам с низкой активностью изофермента CYP2D6 первоначально доза арипипразола должна быть уменьшена наполовину, а потом увеличена до 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 ¾ (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.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами в плацебо-контролируемых клинических исследованиях являются акатизия и тошнота, каждое из которых наблюдалось у более 3 % пациентов, принимающих арипипразол.

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных). В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения нежелательной реакции, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести.

Частота возникновения нежелательных реакций в постмаркетинговых исследованиях не может быть определена, поскольку сообщения о них были спонтанными. Поэтому частота этих нежелательных реакций указана как «частота неизвестна».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: аллергические реакции (например, анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая вздутие языка, отек языка, отек лица, зуд или крапивница).

Нарушения со стороны эндокринной системы

Нечасто: гиперпролактинемия.

Частота неизвестна: диабетическая гиперосмолярная кома, диабетический кетоацидоз, гипергликемия.

Нарушения обмена веществ и питания

Часто: сахарный диабет.

Нечасто: гипергликемия.

Частота неизвестна: гипонатриемия, анорексия, уменьшение массы тела, увеличение массы тела.

Нарушения психики

Часто: бессонница, тревожность, беспокойство.

Нечасто: депрессия, повышенная сексуальность.

Частота неизвестна: попытка самоубийства, суицидальные мысли и совершенное самоубийство, патологическое пристрастие к азартным играм, агрессия, возбуждение, нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: акатизия, экстрапирамидные расстройства, тремор, головная боль, седативный эффект, сонливость, головокружение.

Нечасто: поздняя дискинезия, дистония.

Частота неизвестна: злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), большой судорожный припадок, серотониновый синдром, нарушение речи.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: диплопия.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия.

Частота неизвестна: внезапная смерть, полиморфная желудочковая тахикардия по типу «пируэт», удлинение интервала *QT*, желудочковая аритмия, остановка сердца, брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: ортостатическая гипотензия.

Частота неизвестна: венозная тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен), повышение артериального давления, обморок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: икота.

Частота неизвестна: аспирационная пневмония, ларингоспазм, ротоглоточный спазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: запор, диспепсия, тошнота, гиперсекреция слюны, рвота.

Частота неизвестна: панкреатит, дисфагия, диарея, дискомфорт в области живота, дискомфорт в области желудка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: печеночная недостаточность, гепатит, желтуха, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), увеличение активности щелочной фосфатазы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: сыпь, фоточувствительность, алопеция, гипергидроз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна: рабдомиолиз, боль в мышцах, ригидность.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: недержание мочи, задержка мочи.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния

Частота неизвестна: синдром «отмены» у новорожденных.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Частота неизвестна: приапизм.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: усталость.

Частота неизвестна: нарушения температурной регуляции (например, гипотермия, пирексия), боль в грудной клетке, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня гликированного гемоглобина, колебания уровня глюкозы в крови, повышение активности креатининфосфокиназы.

Передозировка

В клинических исследованиях описаны случайные и умышленные передозировки арипипразола с однократным приемом до 1260 мг, не сопровождавшиеся летальным исходом.

Симптомы: летаргия, повышение артериального давления, сонливость, тахикардия, потеря сознания. У госпитализированных пациентов не выявлены клинически значимые изменения основных физиологических показателей, лабораторных параметров и электрокардиограммы (ЭКГ).

Описаны случаи передозировки арипипразола у детей (прием до 195 мг). К потенциально опасным симптомам передозировки относятся экстрапирамидные расстройства и преходящая потеря сознания.

Лечение: контроль за жизненно-важными функциями, ЭКГ (для выявления возможной аритмии), поддерживающая терапия, обеспечение проходимости дыхательных путей, оксигенация, эффективная вентиляция легких, активированный уголь, симптоматическое лечение, тщательное медицинское наблюдение до исчезновения симптомов. Данных о применении гемодиализа при передозировке арипипразола нет, благоприятный эффект этого метода маловероятен, так как арипипразол не выводится почками в неизмененном виде и в значительной мере связывается с белками плазмы крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Механизм действия арипипразола связан с влиянием на центральную нервную систему (ЦНС), что необходимо учитывать при одновременном применении с другими лекарственными средствами, обладающими центральным действием.

Обладая антагонистическим действием в отношении альфа1-адренорецепторов, арипипразол может усиливать эффект гипотензивных препаратов.

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

Арипипразол не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина, он не вытесняет варфарин из связи с белками плазмы крови.

Блокатор H_2-гистаминовых рецепторов фамотидин, вызывающий мощное угнетение секреции соляной кислоты в желудке, уменьшает скорость всасывания арипипразола, однако это не оказывает влияния на клинический эффект арипипразола.

Известны различные пути метаболизма арипипразола, в том числе с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. В исследованиях у здоровых добровольцев мощные

ингибиторы изоферментов CYP2D6 (хинидин) и CYP3A4 (кетоконазол) оказывали влияние на фармакокинетику арипипразола, поэтому следует уменьшать дозы арипипразола при применении его в различных сочетаниях с ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 (см. «Способ применения и дозы»). При одновременном применении арипипразола и слабых ингибиторов изоферментов CYP3A4 (дилтиазем, эсциталопрам) или CYP2D6 можно ожидать небольшое увеличение концентрации арипипразола в плазме крови.

В связи с тем, что изофермент CYP1A не участвует в метаболизме арипипразола, курение не оказывает влияние на фармакокинетику и эффект арипипразола.

При приеме арипипразола вместе с карбамазепином, мощным индуктором изофермента CYP3A4, метаболизм арипипразола усиливается, поэтому доза арипипразола должна быть скорректирована (см. «Способ применения и дозы»). Можно ожидать аналогичное действие и других мощных индукторов изоферментов CYP3A4 и CYP2D6.

В метаболизме арипипразола в условиях *in vitro* не участвуют изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1, в связи с чем, маловероятно его взаимодействие с препаратами и другими факторами (например, курением), способными ингибировать или активировать эти ферменты.

В клинических исследованиях арипипразол в дозах 10–30 мг/сут не оказывал значимое влияние на метаболизм субстратов изоферментов CYP2D6 (декстрометорфан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол, варфарин) и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, арипипразол и его основной метаболит дегидроарипипразол не изменяли метаболизм с участием изофермента CYP1A2 в условиях *in vitro*. Маловероятно клинически значимое влияние арипипразола на препараты, метаболизируемые с участием этих изоферментов.

При одновременном применении арипипразола (10–30 мг/сут) и ламотриджина (100–400 мг/сут) у пациентов с биполярным расстройством не было изменений фармакокинетики ламотриджина, поэтому коррекция его дозы не требуется.

Арипипразол не оказывал влияние на фармакокинетику эсциталопрама и венлафаксина у здоровых добровольцев, поэтому коррекция доз этих препаратов не требуется при одновременном применении с арипипразолом.

При применении у пациентов с большим депрессивным расстройством арипипразола одновременно с флуоксетином (20–40 мг/сут), пароксетином (37,5–50 мг/сут) или

сертралином (2–20 мг/сут) значительных изменений концентрации антидепрессантов в плазме крови не выявлено.

Употребление алкоголя во время лечения арипипразолом может усиливать седативное действие препарата, поэтому его следует избегать.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении антипсихотических средств (нейролептиков) терапевтическое действие развивается в течение от нескольких дней - недель. В этот период необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента.

Суицидальные попытки

Склонность к суицидным мыслям и попыткам характерна для пациентов с психозом, биполярным расстройством и большим депрессивным расстройством, поэтому лекарственная терапия должна сочетаться с тщательным медицинским наблюдением. Арипипразол следует выписывать в минимальном количестве, достаточном для лечения пациента, это уменьшит риск передозировки.

Прием антидепрессантов, по данным клинических исследований, повышает риск появления суицидальных мыслей и попыток у пациентов молодого возраста с депрессией и другими психическими расстройствами. В связи с этим, следует соблюдать особую осторожность при применении антидепрессантов, в том числе, в виде комбинированной терапии антидепрессантами и арипипразола для лечения пациентов молодого возраста. У пациентов старше 24 лет не выявлено увеличение частоты развития суицидальных мыслей и поведения под действием антидепрессантов, а у пациентов старше 65 лет отмечалось снижение частоты данного побочного эффекта.

Поздняя дискинезия

Риск развития поздней дискинезии возрастает по мере увеличения длительности терапии нейролептиками, поэтому при появлении на фоне применения арипипразола симптомов поздней дискинезии следует уменьшить дозу этого препарата или отменить его. После отмены терапии эти симптомы могут временно усилиться или даже впервые появиться.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При лечении нейролептиками, в том числе арипипразолом, описан угрожающий жизни симптомокомплекс, известный под названием злокачественный нейролептический синдром. Этот синдром проявляется гиперпирексией, мышечной ригидностью,

нарушениями психики и нестабильностью вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс и АД, тахикардия, потливость и аритмия). Кроме этого, иногда возникают увеличение активности креатинфосфокиназы в плазме крови, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. В случае возникновения симптомов ЗНС или необъяснимой лихорадки все нейролептики, в том числе арипипразол, должны быть отменены.

Судороги

Как и другие нейролептики, арипипразол следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или риском их развития.

Психозы, связанные со старческим слабоумием и болезнью Альцгеймера

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

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

Цереброваскулярные побочные реакции

В тех же исследованиях, сообщалось о цереброваскулярных побочных реакциях (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), в том числе с летальным исходом у пациентов (78–88 лет, средний возраст 84 года). В целом у пациентов, получавших лечение арипипразолом, зарегистрированы цереброваскулярные побочные реакции в 1,3% случаев в сравнении с 0,6% пациентов, получавших плацебо. Это различие не было статистически достоверным. Тем не менее, в одном из этих исследований с фиксированной дозой, отмечено выраженное дозозависимое влияние на повышение частоты развития цереброваскулярных побочных реакций у пациентов, получавших арипипразол. Арипипразол не показан для лечения психоза на фоне деменции.

Гипергликемия и сахарный диабет

Гипергликемия, в отдельных случаях выраженная и сопровождающаяся кетоацидозом или гиперосмолярной комой с летальным исходом, была отмечена у пациентов,

принимавших атипичные нейролептики. Хотя связь между приемом атипичных нейролептиков и нарушениями гипергликемического типа остается неясной, пациенты, у которых диагностирован сахарный диабет, должны регулярно проводить определение концентрации глюкозы в крови при приеме атипичных нейролептиков. Пациенты, у которых присутствуют факторы риска возникновения сахарного диабета (ожирение, наличие 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, включая усиленную жажду, учащенное мочеиспускание, полифагию, слабость. Особое внимание следует уделить пациентам с сахарным диабетом и факторами риска его развития.

Повышение массы тела

Увеличение массы тела обычно наблюдается при шизофрении и маниакальных эпизодах на фоне биполярного расстройства и наличии сопутствующих заболеваний, применение нейролептиков приводит к увеличению массы тела, нездоровому образу жизни и может привести к серьезным осложнениям. По данным постмаркетингового применения арипипразола получены сообщения об увеличении массы тела, как правило, при наличии у пациентов тяжелых факторов риска, таких как сахарный диабет в анамнезе, заболевания щитовидной железы или аденома гипофиза. По данным клинических исследований, применение арипипразола не приводит к клинически значимому увеличению массы тела у взрослых.

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Известно, что нейролептики, в том числе арипипразол, могут вызывать временные изменения картины крови — лейкопению, нейтропению, а также агранулоцитоз. Факторами риска развития является низкое количество белых кровяных телец у пациента до начала лечения, а также вызванные другими лекарственными препаратами лейкопения и нейтропения. Следует регулярно контролировать картину крови у таких пациентов, особенно в первые месяцы лечения арипипразолом. При клинически значимом снижении концентрации белых кровяных телец неясной этиологии следует рассмотреть вопрос об отмене препарата арипипразола.

Следует тщательно контролировать состояние пациентов с клинически значимой нейтропенией на предмет выявления повышенной температуры тела или других признаков инфекции с целью немедленного начала соответствующего лечения. При

тяжелой нейтропении (число нейтрофилов менее 1000/мм^3) лечение арипипразолом прерывают до нормализации картины крови.

Сердечно-сосудистые заболевания

В связи с риском развития ортостатической гипотензии 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 или состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия, терапия гипотензивными средствами).

Нарушение проведения (удлинение интервала QT)

В клинических исследованиях частота случаев удлинения интервала QT у пациентов при применении арипипразола была сопоставима с группой плацебо. Пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала QT арипипразол, как и другие нейролептики, следует применять с осторожностью.

Когнитивные и двигательные расстройства

Как и другие нейролептики, арипипразол может вызывать когнитивные и двигательные расстройства. В частности в клинических исследованиях арипипразола отмечались случаи сонливости и заторможенности. Во время лечения пациентам следует воздержаться от управления автомобилем и опасными механизмами.

Нарушение терморегуляции

Известно, что нейролептики могут вызывать нарушение терморегуляции. Это следует учитывать при назначении арипипразола пациентам, у которых существует повышенный риск перегревания вследствие интенсивной физической нагрузки, высокой температуры окружающей среды, приема препаратов, обладающих м-холиноблокирующей активностью, обезвоживания.

Дисфагия

При применении нейролептиков отмечались случаи нарушений перистальтики пищевода и, как следствие, аспирационная пневмония.

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

Риск развития венозной тромбоэмболии

Применение нейролептиков, в том числе арипипразола, может быть связано с риском развития венозной тромбоэмболии. В связи с этим, следует выявлять факторы риска

развития данного осложнения перед назначением арипипразола, а также во время лечения данным препаратом. В случае необходимости следует применять меры по предотвращению развития венозной тромбоэмболии.

Патологическое влечение к азартным играм

По данным постмаркетингового применения арипипразола отмечены случаи развития патологического влечения к азартным играм, вне зависимости от того играли ли пациенты ранее в азартные игры. Пациенты с влечением к азартным играм в анамнезе подвергаются повышенному риску и должны находиться под тщательным наблюдением.

Пациенты с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При применении арипипразола следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг.

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги ламинированной алюминиевой и фольги алюминиевой.

По 2, 4, 7, 8 или 14 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги ламинированной алюминиевой и фольги алюминиевой.

По 1, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

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, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Производитель

Синтон Испания С. Л.,

К/Кастелло, 1, Полигоно лас Салинас, Сант Бои де Ллобрегат, 08830, Барселона, Испания

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

Организация, принимающая претензии: ООО «Гриндекс Рус». Россия, 117556, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 74, корп. 3, 5 этаж

Телефон:+7 (495) 7716505*

Факс: +7 (499) 6103963

Электронная почта: office@grindeks.ru

Представитель
организации-заявителя Р.Г. Донцов

* В случае изменения указывается новый номер телефона.