

МИНЗДРАВ РОССИИ  
ЛП - 008741-030223  
СОГЛАСОВАНО

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**Абилифай Ментена®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Абилифай Ментена®

**Международное непатентованное наименование:** Арипипразол

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций с пролонгированным высвобождением

#### **Состав**

Один флакон с лиофилизатом содержит:

*действующее вещество:* арипипразола моногидрат стерильный 375,0 мг/475,0 мг в пересчете на арипипразол 300,0 мг/400,0 мг, соответственно,

*вспомогательные вещества:* кармеллоза натрия 15,6 мг/19,76 мг, маннитол 78,0 мг/98,8 мг, натрия дигидрофосфат моногидрат 1,39 мг/1,76 мг, натрия гидроксид до pH 7,0, вода для инъекций до 3862,5/4892,5 мг.

После разведения каждый миллилитр суспензии содержит 200 мг арипипразола моногидрата стерильного.

#### **Описание**

Пористая масса от белого до почти белого цвета.

Гомогенная суспензия от белого до почти белого цвета (после восстановления).

**Фармакотерапевтическая группа:** антипсихотическое средство (нейролептик).

**Код АТХ:** N05AX12.

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

#### Механизм действия

Предполагается, что эффективность арипипразола при шизофрении обусловлена комбинацией частичного агонизма к дофаминовым D<sub>2</sub> рецепторам и серотониновым 5-HT<sub>1A</sub> рецепторам и антагонизма к серотониновым 5-HT<sub>2A</sub> рецепторам. Антагонистические свойства арипипразола были выявлены при исследовании экспериментальной модели дофаминергической гиперактивности у животных, а агонистические - при изучении модели дофаминергической гипоактивности. *In vitro* арипипразол проявляет высокую аффинность к связыванию с дофаминовыми D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> рецепторами, серотониновыми 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> рецепторами и имеет умеренную аффинность к связыванию с дофаминовыми D<sub>4</sub> рецепторами, серотониновыми 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторами, адренергическими альфа-1 рецепторами и гистаминовыми H<sub>1</sub> рецепторами. Кроме того, арипипразол проявил умеренную аффинность к обратному захвату серотонина и отсутствие заметной аффинности к связыванию с М-холинорецепторами. Некоторые другие клинические эффекты арипипразола можно объяснить взаимодействием с другими рецепторами, помимо дофаминовых и серотониновых.

Прием здоровыми добровольцами арипипразола внутрь в дозах от 0,5 мг до 30 мг один раз в сутки в течение 2 недель вызывал дозозависимое снижение связывания <sup>11</sup>C-раклоприда, лиганда дофаминовых D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторов, с хвостатым ядром и скорлупой полосатого тела (по данным позитронно-эмиссионной томографии).

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Поддерживающее лечение у взрослых пациентов с шизофренией*

Эффективность препарата Абилифай Ментена® при поддерживающем лечении у пациентов с шизофренией была определена в рамках двух длительных рандомизированных двойных слепых исследований.

Первое являлось 38-недельным, рандомизированным, двойным слепым исследованием, контролируемым по активному препарату, которое проводилось для определения эффективности, безопасности и переносимости данного лекарственного препарата, назначенного в виде ежемесячных инъекций, в сравнении с приемом внутрь таблеток арипипразола в дозе 10-30 мг один раз в день в качестве поддерживающего лечения у взрослых пациентов с шизофренией. Исследование состояло из фазы скрининга и 3 фаз лечения: назначение/перевод на препарат, фаза пероральной стабилизации и двойная слепая фаза с контролем по активному препарату.

Шестьсот шестьдесят два пациента, отвечающих критериям отбора для 38-недельной двойной слепой фазы с контролем по активному препарату, были рандомизированы в соотношении 2:2:1 для двойного слепого лечения в одну из 3 групп лечения: 1) Абилифай Ментена<sup>®</sup>, 2) стабилизирующая доза арипипразола для перорального применения 10-30 мг или 3) арипипразол для инъекций пролонгированного действия 50 мг/25 мг. Арипипразол для инъекций пролонгированного действия 50 мг/25 мг был включен в исследование в качестве арипипразола низкой дозы с целью оценки чувствительности анализа в отношении показателя «не меньшей эффективности».

Результаты анализа первичной конечной точки оценки эффективности, расчетной доли пациентов, у которых намечался рецидив к концу 26-й недели двойной слепой фазы, контролируемой по активному препарату, показали, что Абилифай Ментена<sup>®</sup> 400 мг/300 мг является не менее эффективным препаратом, чем арипипразол для приема внутрь в таблетках в дозе 10-30 мг.

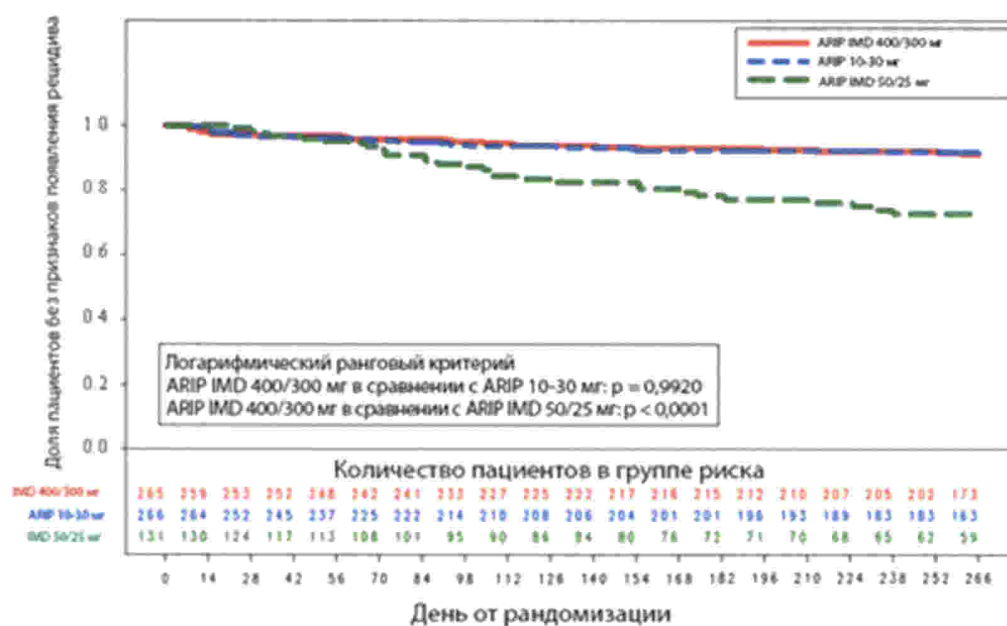
Установленная частота рецидива к концу 26-й недели составила 7,12 % в группе Абилифай Ментена<sup>®</sup> и 7,76 % в группе арипипразола для приема внутрь в таблетках в дозе 10-30 мг, с разницей -0,64 %.

95 % ДИ (доверительный интервал) (-5,26, 3,99) для разницы между установленными долями пациентов, у которых развивался рецидив к концу 26-й недели, был меньше значения для определения «не меньшей эффективности» в 11,5 %, которое было задано изначально. Таким образом, Абилифай Ментена<sup>®</sup> является не менее эффективным препаратом, чем арипипразол для приема внутрь в таблетках в дозе 10-30 мг.

Установленная доля пациентов, у которых развивался рецидив к концу 26-й недели, составляла 7,12 % в группе Абилифай Ментена<sup>®</sup>, что статистически значимо меньше доли пациентов в группе арипипразола для инъекций пролонгированного действия 50 мг/25 мг (21,80 %;  $p = 0,0006$ ). Таким образом, было установлено преимущество лекарственного препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup> над арипипразолом для инъекций пролонгированного действия 50 мг/25 мг и была подтверждена валидность дизайна исследования.

Кривые Каплана-Мейера, построенные по времени от рандомизации до появления признаков рецидива в течение 38-недельной двойной слепой фазы лечения, контролируемой по активному препарату, в группе Абилифай Ментена<sup>®</sup>, арипипразола для приема внутрь в таблетках в дозе 10-30 мг и арипипразола для инъекций пролонгированного действия 50 мг/25 мг, показаны на Рисунке 1.

Рисунок 1. График Каплана-Мейера, отражающий время до наступления обострения психотических симптомов/появления признаков рецидива



ПРИМЕЧАНИЕ: ARIP IMD 400/300 мг = Абилифай Ментена®; ARIP 10–30 мг = арипипразол для приема внутрь; ARIP IMD 50/25 мг = арипипразол для инъекций пролонгированного действия.

Кроме того, не меньшая эффективность лекарственного препарата Абилифай Ментена® в сравнении с арипипразолом для приема внутрь в дозе 10–30 мг подтверждается результатами анализа по шкале оценки позитивных и негативных синдромов при шизофрении (PANSS).

Таблица 1. Общий балл по шкале PANSS - изменение от исходного уровня до данных последнего наблюдения, перенесенных вперед на 38-ю неделю: рандомизированная выборка для анализа эффективности<sup>a,b</sup>

Общий балл по шкале PANSS - изменение от исходного уровня до данных последнего наблюдения, перенесенных вперед на 38-ю неделю: рандомизированная выборка для анализа эффективности <sup>a,b</sup>			
	Абилифай Ментена® 400 мг/300 мг (n = 263)	Арипипразол для приема внутрь 10-30 мг/сутки (n = 266)	Арипипразол для инъекций пролонгированного действия 50 мг/25 мг (n = 131)
Среднее значение на исходном уровне (стандартное отклонение)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Среднее изменение (стандартное отклонение)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
P-величина	Неприменимо	0,0272	0,0002

- a: Отрицательный показатель изменения указывает на улучшение состояния.
- b: Были включены только пациенты, для которых имеются как исходные данные так и, по крайней мере, данные в один из последующих моментов времени. Р-величины были рассчитаны при сравнении изменений относительно исходного уровня при использовании ковариационной модели с лечением в качестве фактора и значений исходного уровня в качестве ковариаты.

Второе исследование представляло собой 52-недельное рандомизированное двойное слепое исследование с отменой препарата, которое проводилось в США у взрослых пациентов с диагнозом шизофрения. Исследование включало фазу скрининга и 4 фазы лечения: назначение/перевод на препарат, стабилизация при приеме внутрь, стабилизация при применении Абилифай Ментена® и двойная слепая плацебо-контролируемая фаза. Пациенты, находящиеся в фазе стабилизации при приеме препарата внутрь и удовлетворяющие критериям стабилизации, получали Абилифай Ментена® согласно дизайну простого слепого исследования и начинали терапию в фазе стабилизации при применении Абилифай Ментена® в течение минимум 12 недель и максимум 36 недель. Пациенты, отвечающие критериям отбора двойной слепой плацебо-контролируемой фазы терапии, были рандомизированы в соотношении 2:1 для двойного слепого лечения лекарственным препаратом Абилифай Ментена® или плацебо, соответственно. В окончательный анализ эффективности было включено 403 рандомизированных пациента и 80 случаев обострения психотических симптомов/появления признаков рецидива. В группе плацебо у 39,6 % пациентов наблюдалось развитие рецидива, тогда как в группе препарата Абилифай Ментена® развитие рецидива наступило у 10 % пациентов; таким образом, у пациентов в группе плацебо риск развития рецидива был в 5,03 раза выше.

#### *Пролактин*

В течение двойной слепой с активным контролем фазы 38-недельного исследования от начала исследования до последнего визита в группе Абилифай Ментена® в среднем наблюдалось понижение уровня пролактина (-0,33 нг/мл), по сравнению со средним повышением уровня пролактина в группе арипипразола для приема внутрь в таблетках в дозе 10-30 мг (0,79 нг/мл;  $p < 0,01$ ). Частота случаев превышения верхней границы нормы (ВГН) пролактина  $> 1$  у пациентов группы Абилифай Ментена® в любой момент оценки составила 5,4 % по сравнению с 3,5 % у пациентов группы арипипразола для приема внутрь в таблетках в дозе 10-30 мг.

Как правило, в каждой группе лечения такие случаи чаще наблюдались у мужчин, чем у женщин.

В течение двойной слепой плацебо-контролируемой фазы 52-недельного исследования от начала исследования до последнего визита в группе Абилифай Ментена® в среднем наблюдалось понижение уровня пролактина (-0,38 нг/мл) по сравнению со средним повышением в группе плацебо (1,67 нг/мл). Частота случаев превышения ВГН пролактина > 1 у пациентов группы Абилифай Ментена® составила 1,9 % по сравнению с 7,1 % у пациентов группы плацебо.

*Терапия в период обострения шизофрении у взрослых пациентов*

Эффективность препарата Абилифай Ментена® у взрослых пациентов с острым рецидивом шизофрении была показана в краткосрочном (12-недельном) рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (n = 339).

По показателю первичной конечной точки (изменение суммарной оценки по шкале PANSS от исходного значения до недели 10) Абилифай Ментена® (n = 167) показал преимущество над плацебо (n=172).

Аналогично общему баллу по шкале PANSS показатели подшкал оценки позитивных и негативных синдромов шкалы PANSS также показали улучшение (снижение) относительно исходного значения с течением времени.

**Таблица 2. Общий балл по шкале PANSS – изменение от исходного уровня до недели 10: рандомизированная выборка для оценки эффективности**

<b>Общий балл по шкале PANSS - изменение от исходного уровня до недели 10: рандомизированная выборка для оценки эффективности<sup>a</sup></b>		
	<b>Абилифай Ментена® 400 мг/300 мг</b>	<b>Плацебо</b>
<b>Среднее значение на исходном уровне (стандартное отклонение)</b>	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
<b>Среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов (стандартная ошибка среднего)</b>	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
<b>P-величина</b>	<0,0001	
<b>Различие между видами лечения<sup>b</sup> (95 %ДИ)</b>	-15,1 (-19,4, -10,8)	

<sup>a</sup> Данные были проанализированы с использованием метода смешанной модели повторных измерений (MMRM). В анализ были включены только рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одну инъекцию и имевшие исходную и хотя бы одну последующую оценку эффективности.

<sup>b</sup> Различие (значение в группе Абилифай Ментена® минус значение в группе плацебо) в изменении среднего значения относительно начала исследования, рассчитанное методом наименьших квадратов.

При применении препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup> также отмечалось статистически значимое улучшение симптомов от начала исследования до недели 10 при оценке по шкале общего клинического впечатления (тяжесть состояния, CGI-S).

Личностное и социальное функционирование оценивали по Шкале личностного и социального функционирования (PSP). Валидированная шкала PSP используется для оценки личностного и социального функционирования по четырем областям: социально полезная деятельность (например, работа и учеба), личностные и социальные взаимоотношения, самообслуживание, беспокоящее и агрессивное поведение. Было выявлено статистически значимое различие между группами терапии, отражающее превосходство лекарственного препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup> 400 мг/300 мг над плацебо на неделе 10 (+7,1,  $p < 0,0001$ , 95 % ДИ: 4,1, 10,1 с использованием модели анализа ANCOVA (перенос вперед данных последнего наблюдения, LOCF)).

Профиль безопасности в целом соответствовал известному профилю безопасности препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup>. Тем не менее, наблюдались отличия от профиля безопасности Абилифай Ментена<sup>®</sup> при поддерживающем лечении у пациентов с шизофренией. В краткосрочном (12-недельном) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов в группе Абилифай Ментена<sup>®</sup> 400 мг/300 мг частота таких симптомов, как увеличение массы тела и акатизия, была, как минимум, в два раза выше частоты развития этих нежелательных реакций в группе плацебо. Частота увеличения массы тела не менее, чем на 7 % относительно исходного состояния к последнему визиту (неделя 12) составила 21,5 % для пациентов группы Абилифай Ментена<sup>®</sup> и 8,5 % для группы плацебо. Акатизия была наиболее часто наблюдавшимся экстрапирамидным расстройством (11,4 % в группе Абилифай Ментена<sup>®</sup> и 3,5 % в группе плацебо).

### ***Фармакокинетика***

#### **Всасывание**

Всасывание арипипразола в системный кровоток после введения лекарственного препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup> - медленное и продолжительное из-за низкой растворимости частиц арипипразола. Средний полупериод всасывания Абилифай Ментена<sup>®</sup> составляет 28 дней. Всасывание арипипразола при в/м введении лекарственной формы пролонгированного действия полностью соотносилось с всасыванием при в/м введении стандартной формы (с быстрым высвобождением). Скорректированные по дозе значения  $C_{max}$  для формы пролонгированного действия составили приблизительно 5 % от  $C_{max}$  значений стандартной формы для в/м введения. После однократного введения Абилифай Ментена<sup>®</sup> в дельтовидную или ягодичную мышцу степень всасывания (AUC) была сходной для обоих

мест инъекции, тогда как скорость всасывания ( $C_{\max}$ ) была выше после введения в дельтовидную мышцу. После многократного внутримышечного введения концентрация арипипразола в плазме постепенно увеличивается до достижения максимальной концентрации в плазме крови в среднем при  $t_{\max}$  равной 7 дням при введении в ягодичную мышцу и 4 дням при введении в дельтовидную мышцу. Равновесные концентрации у типичного пациента достигались после введения четвертой дозы независимо от места инъекции. После ежемесячных инъекций лекарственного препарата Абилифай Ментена® в дозе от 300 мг до 400 мг наблюдалось менее, чем дозопропорциональное увеличение концентраций арипипразола и дегидроарипипразола и параметров AUC .

#### Распределение

Результаты исследований арипипразола для приема внутрь показывают, что арипипразол интенсивно распределяется в тканях, кажущийся объем распределения составляет 4,9 л/кг, что указывает на обширное внесосудистое распределение. В терапевтических концентрациях арипипразол и дегидроарипипразол более чем на 99 % связываются с белками сыворотки крови, главным образом, с альбумином.

#### Метаболизм

Арипипразол экстенсивно метаболизируется в печени тремя способами: дегидрированием, гидроксигированием и N-дезалкилированием. На основании исследований *in vitro* было показано, что изоферменты CYP3A4 и CYP2D6 участвуют в дегидрировании и гидроксигировании арипипразола, а N-дезалкилирование катализируется изоферментом CYP3A4. Арипипразол является основным веществом лекарственного препарата в системном кровотоке. После многократного введения препарата Абилифай Ментена® доля активного метаболита, дегидроарипипразола, в плазме крови составляет около 29,1 % - 32,5 % AUC арипипразола.

#### Выведение

После многократного введения Абилифай Ментена® в дозе 400 мг или 300 мг средний конечный период полувыведения арипипразола составляет соответственно 46,5 и 29,9 дней в основном из-за кинетики, ограниченной скоростью всасывания.

После однократного приема внутрь дозы [ $^{14}\text{C}$ ]-меченного арипипразола примерно 27 % введенной дозы выделяется через почки и приблизительно 60 % через кишечник. Менее 1 % неизмененного арипипразола выводится через почки и примерно 18 % через кишечник.



## Фармакокинетика у особых групп пациентов

### *Пациенты с низкой активностью метаболизма изофермента CYP2D6*

На основе популяционной фармакокинетической оценки Абилифай Ментена® общий клиренс арипипразола составил 3,71 л/ч у пациентов с высокой активностью метаболизма изофермента CYP2D6 и примерно 1,88 л/ч (примерно на 50 % ниже) у пациентов с низкой активностью метаболизма изофермента CYP2D6 (рекомендуемые дозы см. в разделе «Способ применения и дозы»).

### *Лица пожилого возраста*

После приема арипипразола внутрь различий фармакокинетики арипипразола у здоровых пожилых и молодых субъектов выявлено не было. Также не было обнаружено клинически значимого влияния возраста в популяционном анализе фармакокинетики препарата Абилифай Ментена® у пациентов с шизофренией.

### *Пол*

После приема арипипразола внутрь не было выявлено никаких различий фармакокинетики арипипразола у здоровых мужчин и женщин. Аналогично, не было обнаружено клинически значимого влияния пола в популяционном анализе фармакокинетики препарата Абилифай Ментена® в клинических исследованиях у пациентов с шизофренией.

### *Курение*

Популяционная оценка фармакокинетики арипипразола после приема внутрь не выявила никакого клинически значимого влияния курения на фармакокинетику арипипразола.

### *Расовая принадлежность*

Популяционная оценка фармакокинетики арипипразола не выявила влияния расовых различий на фармакокинетику арипипразола.

### *Почечная недостаточность*

В исследовании однократной дозы при пероральном приеме арипипразола было выявлено, что арипипразол и дегидроарипипразол имеют схожие характеристики у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и у молодых здоровых добровольцев.

### *Печеночная недостаточность*

В исследовании однократной дозы при пероральном приеме арипипразола у пациентов с циррозом печени разной степени тяжести (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не было выявлено существенного влияния нарушений функции печени на фармакокинетику арипипразола и дегидроарипипразола. Однако, в исследование были

включены только 3 пациента с циррозом печени класса С, что является недостаточным для того, чтобы сделать выводы о метаболической способности пациентов этой категории.

### **Показания к применению**

Поддерживающая терапия шизофрении у взрослых пациентов, стабилизированных приемом арипипразола внутрь.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к арипипразолу или любому из компонентов препарата.

Детский и подростковый возраст (до 18 лет) (эффективность и безопасность применения не установлены).

Период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

Сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нарушения проводимости в анамнезе; удлинение интервала QT в семейном анамнезе), цереброваскулярные заболевания или состояния, предрасполагающие к развитию артериальной гипотензии (дегидратация, гиповолемия, прием гипотензивных лекарственных препаратов) или гипертензии (включая прогрессирующую или злокачественную); высокий риск развития суицидального поведения и/или идей; судорожные состояния в анамнезе или состояния, при которых вероятно развитие судорог; одновременный прием с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, пожилой возраст ( $\geq 65$  лет), беременность.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### ***Беременность***

Соответствующих хорошо контролируемых клинических исследований применения арипипразола у беременных женщин не проводилось. Имеются сообщения о возникновении врожденных аномалий; однако причинно-следственная связь с приемом арипипразола не была установлена. Исследования на животных не могут полностью исключить возможное токсическое влияние на развитие плода. Пациенткам рекомендуется сообщить своему лечащему врачу о беременности или о планировании беременности в период лечения препаратом Абилифай Ментена®. Из-за недостаточности информации по безопасности применения у человека и проблем, выявленных в ходе исследований репродуктивной функции у животных, Абилифай Ментена® не следует применять во время

беременности до тех пор, пока потенциальная польза препарата для матери не будет превышать возможный риск для плода.

Врачам, назначающим Абилифай Ментена<sup>®</sup>, необходимо помнить о пролонгированном действии препарата.

Для новорожденных, которые подвергались воздействию антипсихотических препаратов (включая арипипразол) во время третьего триместра беременности, существует риск возникновения нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и/или синдром отмены, которые могут иметь различную степень тяжести и продолжительность после родов. Были зафиксированы случаи возбуждения, повышенного и пониженного мышечного тонуса, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома, а также нарушений питания. Следовательно необходимо осуществлять тщательный контроль состояния новорожденных (см. раздел «Побочное действие»).

#### ***Период грудного вскармливания***

Арипипразол и его метаболиты выделяются в грудное молоко. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/отказе от терапии препаратом Абилифай Ментена<sup>®</sup>, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

#### ***Фертильность***

Согласно данным, полученным во время исследований репродуктивной токсичности, арипипразол не оказывает негативного воздействия на репродуктивную функцию.

#### **Способ применения и дозы**

##### ***Режим дозирования***

У пациентов, которые ранее не получали арипипразол, до начала лечения препаратом Абилифай Ментена<sup>®</sup> необходимо установить переносимость арипипразола при приеме внутрь.

Титрование дозы для препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup> не требуется.

Начальную дозу можно вводить с соблюдением одного из двух режимов:

- Режим введения одной инъекции: в день начала лечения сделать одну инъекцию препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup> в дозе 400 мг и продолжать лечение арипипразолом для приема внутрь в дозе от 10 до 20 мг в сутки в течение следующих 14 дней для поддержания терапевтических концентраций арипипразола во время начала терапии.

- Режим введения двух инъекций: в день начала лечения выполнить две отдельные инъекции препарата Абилифай Ментена® в дозе 400 мг в разные места введения (см. подраздел «Способ применения») с одновременным приемом внутрь одной дозы арипипразола 20 мг.

После начала инъекций рекомендуемая поддерживающая доза препарата Абилифай Ментена® составляет 400 мг.

Препарат вводят один раз в месяц в виде однократной внутримышечной инъекции (не ранее чем через 26 дней после предыдущей инъекции).

Если при применении дозы 400 мг возникают нежелательные реакции, следует рассмотреть возможность снижения дозы до 300 мг один раз в месяц.

### **Пропущенные дозы**

Если дозы препарата были пропущены, рекомендуется действовать в соответствии с инструкциями, приведенными ниже.

<b>Пропущенные дозы</b>	
<b>Время пропуска дозы</b>	<b>Указания к действию</b>
<b>Если пропущена 2-ая или 3-я дозы, и время, прошедшее с предыдущей инъекции, составляет:</b>	
> 4 недель и < 5 недель	Необходимо как можно скорее сделать инъекцию и затем вернуться к графику ежемесячных инъекций.
> 5 недель	Необходимо одновременно с введением следующей инъекции повторно начать прием арипипразола внутрь в течение 14 дней или сделать одновременно две отдельные инъекции вместе с приемом однократной дозы арипипразола 20 мг внутрь, а затем вернуться к графику ежемесячных инъекций.
<b>Если пропущена 4-ая или последующие дозы (т.е. после достижения равновесного состояния), и время, прошедшее с предыдущей инъекции, составляет:</b>	
> 4 недель и < 6 недель	Необходимо как можно скорее сделать инъекцию и затем вернуться к графику ежемесячных инъекций.
> 6 недель	Необходимо одновременно с введением следующей инъекции повторно начать прием арипипразола внутрь в течение 14 дней или сделать одновременно две отдельные инъекции вместе с приемом однократной дозы арипипразола 20 мг внутрь, а затем вернуться к графику ежемесячных инъекций.

### ***Особые группы пациентов***

#### *Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)*

Безопасность и эффективность препарата Абилифай Ментена® при терапии шизофрении у пациентов в возрасте 65 лет и старше не установлены (см. раздел «Особые указания»).

#### *Почечная недостаточность*

Для пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### *Печеночная недостаточность*

Для пациентов с легкой или умеренной степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Имеющихся данных недостаточно для составления рекомендаций для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. У таких пациентов требуется осторожное дозирование, следует отдавать предпочтение приему пероральных препаратов (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### *Пациенты с установленной низкой активностью изофермента CYP2D6*

У пациентов с установленной низкой активностью изофермента CYP2D6:

- Режим введения одной инъекции: вводят начальную дозу препарата Абилифай Ментена® 300 мг и продолжают лечение с применением назначенной суточной дозы арипипразола для приема внутрь в течение следующих 14 дней.
- Режим введения двух инъекций: вводят 2 отдельные инъекции препарата Абилифай Ментена® 300 мг (см. подраздел «Способ применения») вместе с однократным приемом ранее назначенной дозы арипипразола для приема внутрь.

У пациентов с установленной низкой активностью изофермента CYP2D6, которые одновременно принимают сильный ингибитор изофермента CYP3A4:

- Режим введения одной инъекции: начальную дозу препарата следует снизить до 200 мг (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия») и продолжать лечение с применением назначенной суточной дозы арипипразола для приема внутрь в течение следующих 14 дней.
- Режим введения двух инъекций препарата не следует использовать у пациентов с установленной низкой активностью изофермента CYP2D6, которые одновременно принимают сильный ингибитор изофермента CYP3A4.

После начала терапии препаратом Абилифай Ментена® рекомендуется использовать поддерживающие дозы, указанные в приведенной ниже таблице. Препарат Абилифай Ментена® следует вводить один раз в месяц в виде однократной инъекции (не ранее, чем через 26 дней после предыдущей инъекции).

*Корректировка поддерживающей дозы препарата Абилифай Ментена® в связи с взаимодействием с ингибиторами изофермента CYP2D6 и/или изофермента CYP3A4 и/или индукторами изофермента CYP3A4*

Для пациентов, которые одновременно принимают сильные ингибиторы изоферментов CYP3A4 или CYP2D6 в течение более 14 дней, необходимо провести корректировку поддерживающих доз. В случае отмены ингибитора изофермента CYP3A4 или CYP2D6 дозу препарата при необходимости можно увеличить до прежнего уровня (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»). Если несмотря на корректировку доз препарата Абилифай Ментена® возникли нежелательные реакции, следует пересмотреть необходимость сопутствующего приема ингибиторов изофермента CYP2D6 или CYP3A4.

Следует избегать сопутствующего приема индукторов изофермента CYP3A4 с препаратом Абилифай Ментена® длительностью более 14 дней, поскольку в таком случае концентрация арипипразола в крови снижается и может оказаться ниже эффективного уровня (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

**Корректировка поддерживающей дозы препарата Абилифай Ментена® у пациентов, которые одновременно принимают сильные ингибиторы изофермента CYP2D6, сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 и/или индукторы изофермента CYP3A4 в течение более чем 14 дней**

	<b>Скорректированная доза</b>
<b>Пациенты, принимающие препарат Абилифай Ментена® 400 мг</b>	
Сильные ингибиторы изофермента CYP2D6 или сильные ингибиторы изофермента CYP3A4	300 мг
Сильные ингибиторы изофермента CYP2D6 и сильные ингибиторы изофермента CYP3A4	200 мг*
Индукторы изофермента CYP3A4	Следует избегать применения
<b>Пациенты, принимающие препарат Абилифай Ментена® 300 мг</b>	
Сильные ингибиторы изофермента CYP2D6 или сильные ингибиторы изофермента CYP3A4	200 мг*
Сильные ингибиторы изофермента CYP2D6 и сильные ингибиторы изофермента CYP3A4	160 мг*
Индукторы изофермента CYP3A4	Следует избегать применения

\*Дозы 200 мг и 160 мг можно получить корректировкой вводимого объема инъекции.

### *Дети и подростки младше 18 лет*

Безопасность и эффективность препарата Абилифай Ментена® у детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет не установлены. Данные отсутствуют.

### ***Способ применения***

Препарат Абилифай Ментена® предназначен исключительно для внутримышечного введения и не должен вводиться внутривенно или подкожно. Введение препарата должно осуществляться только медицинским работником.

Суспензия должна вводиться медленно в виде однократной инъекции (дозы нельзя разделять) в ягодичную или дельтовидную мышцу. Следует соблюдать осторожность во избежание случайного введения в кровеносный сосуд.

Если терапию начинают с введения двух инъекций, то инъекции вводят в разные участки двух разных мышц. Нельзя вводить обе инъекции одновременно в одну и ту же дельтовидную или ягодичную мышцу. Пациентам с известным медленным метаболизмом изофермента CYP2D6 инъекции вводят либо в разные дельтовидные мышцы, либо в дельтовидную и в ягодичную мышцу. Нельзя вводить препарат в обе ягодичные мышцы.

### ***Инструкция для медицинских работников по приготовлению суспензии и введению инъекции препарата Абилифай Ментена® 300 мг, 400 мг***

#### *1. Приготовление суспензии*

а) Для приготовления суспензии для внутримышечного введения в качестве растворителя используется стерильная вода для инъекций (в комплект не входит).

В одноразовый шприц объемом не менее 3 мл стерильной инъекционной иглой набирают заранее определенный объем растворителя.

*Лиофилизат 300 мг:*

Для приготовления суспензии набирают 1,5 мл растворителя.

*Лиофилизат 400 мг:*

Для приготовления суспензии набирают 1,9 мл растворителя.



- б) Снимают крышечку с колпачка на флаконе с лиофилизатом и протирают пробку тампоном, смоченным в спирте. Медленно вводят растворитель во флакон с лиофилизатом. Откачивают воздух, чтобы выровнять давление во флаконе, слегка оттянув поршень назад. После чего иглу вместе со шприцем вынимают из флакона и выбрасывают.



- в) Тщательно встряхивают флакон в течение не менее 30 секунд, пока суспензия не станет однородной.





- г) Перед введением визуально проверяют суспензию на изменение цвета и наличие частиц. Готовый препарат – это гомогенная суспензия от белого до почти белого цвета. Нельзя использовать суспензию при изменении ее цвета или наличии в ней частиц.
- д) Если инъекция не проводится сразу после приготовления суспензии, флакон с суспензией хранят при температуре от 15 °С до 25 °С не более 4 часов и тщательно встряхивают его в течение по крайней мере 60 секунд перед введением инъекции.
- е) Нельзя хранить приготовленную суспензию в шприце!

**2. Подготовка к инъекции**

- а) Определяют рекомендуемый объем инъекции.

Доза	Объем инъекции	
	Абилифай Ментена® флакон 300 мг	Абилифай Ментена® флакон 400 мг
400 мг	–	2,0 мл
300 мг	1,5 мл	1,5 мл
200 мг	1,0 мл	1,0 мл
160 мг	0,8 мл	0,8 мл

- б) Протирают пробку флакона с приготовленной суспензией тампоном, смоченным спиртом.
- в) Используя новый одноразовый шприц емкостью не менее 3 мл и выбранную иглу, медленно набирают в шприц рекомендуемый объем из флакона с приготовленной суспензией.

Небольшое количество препарата может остаться во флаконе.



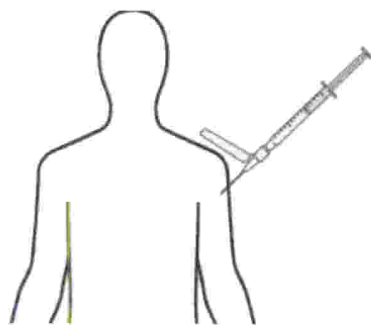
### 3. Процедура инъекции

- а) Отсоединяют шприц от флакона с иглой.
- б) Выбирают подходящую иглу в зависимости от места инъекции и массы тела пациента и присоединяют ее к шприцу с суспензией для инъекций.

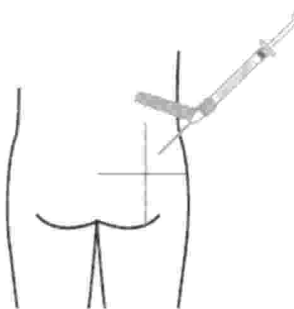
Телосложение	Место инъекции	Размер иглы
Отсутствие ожирения	Дельтовидная мышца	25 мм (1 дюйм) 23G
	Ягодичная мышца	38 мм (1,5 дюйма) 22G
Наличие ожирения	Дельтовидная мышца	38 мм (1,5 дюйма) 22G
	Ягодичная мышца	51 мм (2 дюйма) 21G

в) Медленно вводят рекомендованный объем в виде однократной внутримышечной инъекции в ягодичную или дельтовидную мышцу. Нельзя массировать место инъекции. Следует соблюдать осторожность во избежание случайного введения в кровеносный сосуд. Нельзя делать инъекцию в область с признаками воспаления, повреждения кожи, отеков и/или кровоподтеков.

Только для глубокого внутримышечного введения в дельтовидную или ягодичную мышцу.



Дельтовидная мышца



Ягодичная мышца

При проведении инъекций нельзя забывать о чередовании мест инъекций между двумя дельтовидными и двумя ягодичными мышцами. Если терапию начинают с одновременного введения двух инъекций, то инъекции вводят в разные мышцы. Не следует вводить обе инъекции одновременно в одну и ту же дельтовидную или одну и ту же ягодичную мышцу. У пациентов с известным медленным метаболизмом изофермента CYP2D6 инъекции выполняют либо в обе дельтовидные мышцы, либо в дельтовидную и в ягодичную мышцу. Нельзя вводить препарат в обе ягодичные мышцы!

Необходимо следить за появлением признаков непреднамеренного внутривенного введения.

#### 4. Процедуры после инъекции

Утилизируют флаконы, иглы и шприцы после инъекции в соответствии с существующими локальными требованиями.

Флакон с лиофилизатом предназначен только для одноразового применения.

#### Побочное действие

##### Резюме профиля безопасности

Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями (НР), отмеченными у  $\geq 5\%$  пациентов в двух длительных двойных слепых клинических исследованиях препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup>, были: увеличение массы тела (9,0 %), акатизия (7,9 %), бессонница (5,8 %) и боль в месте инъекции (5,1 %).

##### Таблица с перечнем нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций (НР), связанных с приемом арипипразола, представлена в таблице ниже. Информация в таблице представлена на основании данных о нежелательных реакциях, полученных во время клинических исследований и/или опыта пострегистрационного применения.

Все НР перечислены в соответствии с классами систем органов и частотой. Частота определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). В каждой группе по частоте нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Частота нежелательных реакций, выявленных в пострегистрационный период, не может быть установлена, поскольку данные получены из спонтанных сообщений. Вследствие этого частота таких нежелательных явлений расценивается как «неизвестно».

Органы и системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Нейтропения, анемия, тромбоцитопения, снижение содержания нейтрофилов, снижение уровня лейкоцитов в крови
	Неизвестно	Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Повышенная чувствительность
	Неизвестно	Аллергические реакции (например, анафилактическая реакция, ангионевротический отек, включая припухший язык, отек языка, отек лица, зуд или крапивницу)

Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Снижение уровня пролактина в крови, гиперпролактинемия
	Неизвестно	Диабетическая гиперосмолярная кома, диабетический кетоацидоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Увеличение массы тела, сахарный диабет, снижение массы тела
	Нечасто	Гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, нарушение аппетита
	Неизвестно	Анорексия, гипонатриемия
Нарушения психики	Часто	Ажитация, тревога, беспокойство, бессонница
	Нечасто	Суицидальные мысли, психотическое расстройство, галлюцинации, бред, гиперсексуальность, паническая реакция, депрессия, аффективная лабильность, апатия, дисфория, нарушение сна, бруксизм, снижение либидо, нарушение настроения
	Неизвестно	Завершенный суицид, попытка суицида, патологическое влечение к азартным играм, расстройства контроля над побуждениями, компульсивное переедание, компульсивный шоппинг, пориомания, нервозность, агрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Экстрапирамидные расстройства, акатизия, тремор, дискинезия, седация, сонливость, головокружение, головная боль
	Нечасто	Дистония, поздняя дискинезия, паркинсонизм, двигательное нарушение, психомоторная гиперактивность, синдром «беспокойных ног», ригидность по типу «зубчатого колеса», гипертония, брадикинезия, слюнотечение, дисгевзия (нарушение вкуса), паросмия (нарушение обоняния)
	Неизвестно	Злокачественный нейролептический синдром, большой судорожный припадок, серотониновый синдром, нарушение речи
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Окулогирный криз, нечеткость зрения, боль в глазах, диплопия, фотофобия

Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Экстрасистолы желудочков, брадикардия, тахикардия, уменьшение амплитуды зубца Т на электрокардиограмме, отклонения от нормы на электрокардиограмме, инверсия зубца Т на электрокардиограмме
	Неизвестно	Внезапная необъяснимая смерть, остановка сердца, желудочковая тахикардия по типу «пируэт», желудочковая аритмия, удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудистой системы	Нечасто	Гипертензия, ортостатическая гипотензия, повышение артериального давления
	Неизвестно	Обморок, венозная тромбоэмболия (включая легочную эмболию и тромбоз глубоких вен)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Кашель, икота
	Неизвестно	Ротоглоточный спазм, ларингоспазм, аспирационная пневмония
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Сухость во рту
	Нечасто	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, рвота, диарея, тошнота, боль в верхней части живота, дискомфорт в животе, запор, частый стул, гиперсекреция слюнных желез
	Неизвестно	Панкреатит, дисфагия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Отклонение от нормы результатов функциональных проб печени, повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня аспаратаминотрансферазы
	Неизвестно	Печеночная недостаточность, желтуха, гепатит, повышение уровня щелочной фосфатазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Алопеция, акне, розацеа, экзема, уплотнение кожи
	Неизвестно	Сыпь, фоточувствительность, гипергидроз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Скелетно-мышечная скованность

	Нечасто	Мышечная ригидность, мышечные спазмы, подергивание мышц, напряженность мышц, миалгия, боль в конечности, артралгия, боль в спине, уменьшение объема движений в суставе, ригидность затылочных мышц, тризм
	Неизвестно	Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Нефролитиаз, гликозурия
	Неизвестно	Задержка мочи, недержание мочи
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	Неизвестно	Синдром отмены препарата у новорожденных (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Эректильная дисфункция
	Нечасто	Галакторея, гинекомастия, болезненная чувствительность молочных желез, сухость в вульвовагинальной области
	Неизвестно	Приапизм
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Боль в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции, повышенная утомляемость
	Нечасто	Пирексия, астения, нарушение походки, чувство дискомфорта в груди, реакция в месте инъекции, эритема в месте инъекции, отечность в месте инъекции, дискомфорт в месте инъекции, зуд в месте инъекции, жажда, медлительность
	Неизвестно	Нарушение терморегуляции (например, гипотермия, лихорадка), боль в грудной клетке, периферический отек
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови
	Нечасто	Повышение уровня глюкозы в крови, снижение уровня глюкозы в крови, повышение уровня гликозилированного гемоглобина, увеличение окружности талии, снижение уровня холестерина в крови, снижение уровня триглицеридов в крови
	Неизвестно	Колебание уровня глюкозы в крови

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

#### *Реакции в месте инъекции*

Во время двойных слепых контролируемых фаз двух долгосрочных исследований наблюдались реакции в месте инъекции; в целом, их выраженность варьировала от легкой до умеренной степени тяжести, и со временем они исчезали. Боль в месте инъекции (частота

возникновения 5,1 %) возникала в среднем на 2-й день после инъекции и продолжалась в среднем 4 дня.

В открытом исследовании при сравнении биодоступности препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup>, вводимого в дельтовидную или ягодичную мышцу, реакции в месте инъекции наблюдались немного чаще при введении в дельтовидную мышцу. Большинство реакций были умеренной степени тяжести и их выраженность уменьшалась при последующих инъекциях. При сравнении с исследованиями, в рамках которых Абилифай Ментена<sup>®</sup> вводили в ягодичную мышцу, повторяющиеся боли в месте инъекции возникали чаще при введении препарата в дельтовидную мышцу.

#### *Лейкопения*

В рамках программы клинических исследований препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup> сообщалось о случаях нейтропении, которая начиналась, как правило, примерно на 16-й день после первой инъекции и в среднем продолжалась 18 дней.

#### *Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)*

В исследованиях с участием пациентов с шизофренией, находящихся в стабильном состоянии, применение препарата Абилифай Ментена<sup>®</sup> было связано с более высокой частотой развития симптомов экстрапирамидного расстройства (18,4 %), чем при приеме арипипразола внутрь (11,7 %). Наиболее часто наблюдавшимся симптомом была акатизия (8,2 %), которая, как правило, возникала примерно на 10-й день после первой инъекции и продолжалась в среднем 56 дней. Пациенты с акатизией, как правило, проходили курс лечения антихолинэргическими препаратами, преимущественно бензатропина мезилатом и тригексифенидилом. Реже для контроля акатизии использовались такие препараты, как пропранолол и бензодиазепины (клоназепам и диазепам). Симптомы паркинсонизма наблюдались в 6,9 % случаев при применении Абилифай Ментена<sup>®</sup>, в 4,15 % - при приеме арипипразола внутрь в таблетках в дозе 10–30 мг и в 3,0 % - при применении плацебо, соответственно.

#### *Дистония*

Класс-специфический эффект: у восприимчивых пациентов в первые несколько дней лечения могут наблюдаться симптомы дистонии – продолжительные патологические сокращения групп мышц. Симптомы дистонии включают в себя спазмы мышц шеи, иногда прогрессирующие до ощущения сжатия горла, трудности при глотании, трудности при дыхании и/или протрузию языка. Хотя эти симптомы могут возникать при приеме низких доз препарата, они встречаются чаще и имеют большую степень тяжести при использовании более высоких доз сильнодействующих антипсихотических лекарственных

препаратов первого поколения. Мужчины и пациенты младшей возрастной группы подвержены более высокому риску развития острой дистонии.

#### *Масса тела*

В течение двойной слепой фазы с активным контролем 38-недельного клинического исследования частота случаев увеличения массы тела на  $\geq 7\%$  от начала исследования до последнего визита составляла 9,5 % в группе Абилифай Ментена® и 11,7 % в группе арипипразола для приема внутрь в таблетках в дозе 10–30 мг. Частота случаев снижения массы тела на  $\geq 7\%$  от начала исследования до последнего визита составляла 10,2 % в группе Абилифай Ментена® и 4,5 % в группе арипипразола для приема внутрь в таблетках в дозе 10–30 мг. В течение двойной слепой плацебо-контролируемой фазы 52-недельного клинического исследования частота случаев увеличения массы тела на  $\geq 7\%$  от начала исследования до последнего визита составляла 6,4 % в группе Абилифай Ментена® и 5,2 % в группе плацебо. Частота снижения массы тела на  $\geq 7\%$  от начала исследования до последнего визита составляла 6,4 % в группе Абилифай Ментена® и 6,7 % в группе плацебо. В течение двойной слепой фазы лечения среднее значение изменения массы тела от начала исследования до последнего визита составило -0,2 кг для группы Абилифай Ментена® и -0,4 кг для группы плацебо ( $p = 0,812$ ).

#### *Пролактин*

В ходе клинических исследований по одобренным показаниям и в пострегистрационный период при применении арипипразола наблюдалось как повышение, так и снижение уровня пролактина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### *Патологическое влечение к азартным играм и другие расстройства контроля над побуждениями*

На фоне лечения арипипразолом у пациентов могут возникнуть патологическое пристрастие к азартным играм, гиперсексуальность, компульсивный шоппинг, переедание или компульсивный прием пищи (см. раздел «Особые указания»).

#### **Передозировка**

В рамках клинических исследований препарата Абилифай Ментена® случаев передозировки, вызвавших нежелательные реакции, не наблюдалось. Необходимо соблюдать осторожность во избежание случайного введения лекарственного препарата в кровеносный сосуд. В случае подтверждения или подозрения на случайную передозировку/непреднамеренное внутривенное введение препарата требуется тщательное



наблюдение за пациентом и при наличии серьезных признаков или симптомов необходим их мониторинг, включая непрерывный ЭКГ-мониторинг. Медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до восстановления состояния пациента.

При моделировании демпинга (сброса) дозы было показано, что прогнозируемая средняя концентрация арипипразола достигает максимума в 4500 нг/мл, что приблизительно в 9 раз превышает верхний терапевтический диапазон. В случае демпинга дозы ожидается, что концентрация арипипразола быстро снизится до верхней границы терапевтического окна приблизительно через 3 дня. К 7-му дню средняя концентрация арипипразола понизится до концентрации, характерной для в/м депонированной инъекции препарата. С учетом того, что при применении парентеральных лекарственных препаратов передозировка возникает реже, чем при приеме пероральных препаратов, ниже приводятся сведения о передозировке арипипразола для перорального применения.

### *Симптомы*

В клинических исследованиях и в пострегистрационный период были выявлены эпизоды случайной или преднамеренной значительной передозировки арипипразола, применяемого отдельно у взрослых пациентов. Согласно полученным данным дозы достигали 1260 мг (что в 41 раз превышает рекомендуемую суточную дозу арипипразола) и не сопровождались летальным исходом. Наблюдавшиеся потенциально важные с медицинской точки зрения симптомы и признаки включали летаргию, повышенное артериальное давление, сонливость, тахикардию, тошноту, рвоту и диарею. Кроме того, сообщалось о случаях ненамеренной передозировки арипипразола, применяемого отдельно (до 195 мг), у детей, без летального исхода. Отмеченные в сообщениях симптомы и признаки, потенциально серьезные с медицинской точки зрения, включали сонливость, временную потерю сознания и экстрапирамидные симптомы.

### *Лечение*

Лечение при передозировке должно включать поддерживающую терапию, поддержание адекватной проходимости дыхательных путей, снабжение кислородом и вентиляцию легких, а также симптоматическую терапию. Необходимо учитывать возможное влияние нескольких лекарственных препаратов. Необходимо немедленно начать мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, включая постоянный ЭКГ-мониторинг, направленный на выявление возможных аритмий. После любой подтвержденной или подозреваемой передозировки арипипразола необходимо тщательное медицинское наблюдение и мониторинг до полного выздоровления пациента.

## **Гемодиализ**

Несмотря на то, что данных о действии гемодиализа при передозировке арипипразола нет, маловероятно, что гемодиализ будет полезен при лечении передозировки, так как арипипразол в значительной мере связывается с белками плазмы крови.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

Исследований взаимодействия лекарственного препарата Абилифай Ментена® не проводили. Представленная ниже информация получена из исследований арипипразола для перорального применения.

Обладая антагонистическим действием в отношении  $\alpha 1$ -адренорецепторов, арипипразол может усиливать эффект определенных гипотензивных лекарственных препаратов. Учитывая первичные эффекты арипипразола на ЦНС, необходимо соблюдать осторожность при применении данного препарата в сочетании с алкоголем или другими лекарственными препаратами, воздействующими на ЦНС и вызывающими совпадающие нежелательные реакции, такие как седация (см. раздел «Побочное действие»).

Необходимо соблюдать осторожность, если арипипразол применяется одновременно с лекарственными препаратами, вызывающими удлинение интервала QT или нарушение электролитного баланса.

### ***Способность других лекарственных препаратов воздействовать на арипипразол***

#### ***Хинидин и прочие сильные ингибиторы изофермента CYP2D6***

В клиническом исследовании арипипразола для перорального применения с участием здоровых добровольцев сильный ингибитор изофермента CYP2D6 (хинидин) повышал AUC (площадь под фармакокинетической кривой) арипипразола на 107 %, в то время как  $C_{max}$  оставалась без изменений. AUC и  $C_{max}$  дегидроарипипразола, активного метаболита, снижались на 32 % и 47 %, соответственно. Другие сильные ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, как ожидается, могут оказывать сходное действие, и, следовательно, требуется сходное уменьшение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### ***Кетоконазол и другие сильные ингибиторы CYP3A4***

В клиническом исследовании арипипразола для перорального применения с участием здоровых добровольцев сильный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол) повышал AUC и  $C_{max}$  арипипразола на 63 % и 37 % соответственно. AUC и  $C_{max}$  дегидроарипипразола увеличивались на 77 % и 43 %, соответственно. У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 сопутствующее применение сильных ингибиторов изофермента

CYP3A4 может привести к увеличению плазменных концентраций арипипразола по сравнению с пациентами с высокой активностью изофермента CYP2D6 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При рассмотрении возможности сопутствующего применения кетоконазола или других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с арипипразолом потенциальная польза должна превышать потенциальные риски для пациента. Можно ожидать, что другие сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как итраконазол и ингибиторы ВИЧ протеазы, будут оказывать сходное действие и, следовательно, требуется сходное снижение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). После прекращения применения ингибитора изофермента CYP2D6 или CYP3A4 доза арипипразола должна быть увеличена до уровня дозы, принимаемой пациентом до начала сопутствующей терапии ингибитором изофермента CYP2D6 или CYP3A4. При применении слабых ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, дилтиазем) или CYP2D6 (например, эсциталопрам) одновременно с арипипразолом можно ожидать умеренное повышение концентрации арипипразола в плазме крови.

#### *Карбамазепин и другие индукторы изофермента CYP3A4*

После одновременного применения карбамазепина, сильного индуктора изофермента CYP3A4, и арипипразола для приема внутрь у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством средние геометрические значения  $C_{\max}$  и AUC арипипразола были на 68 % и 73 % ниже, соответственно, по сравнению со значениями, полученными при пероральном приеме одного только арипипразола (30 мг). Аналогично для дегидроарипипразола средние геометрические значения  $C_{\max}$  и AUC после одновременного приема с карбамазепином были на 69 % и 71 % ниже, соответственно, по сравнению со значениями после терапии только арипипразолом для перорального применения. При одновременном применении препарата Абилифай Ментена® и других индукторов изофермента CYP3A4 (таких как, рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренз, невирапин и зверобой продырявленный) можно ожидать сходных эффектов. Следует избегать одновременного применения индукторов изофермента CYP3A4 с препаратом Абилифай Ментена®, поскольку в таком случае уровень арипипразола в крови снижается и может оказаться ниже эффективного уровня.

#### *Серотониновый синдром*

Сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома у принимающих арипипразол пациентов. Возможные признаки и симптомы этого состояния могут возникать особенно часто в случае одновременного применения с другими серотонинергическими

лекарственными препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)/селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), или препаратами, которые могут повышать концентрации арипипразола (см. раздел «Побочное действие»).

### **Особые указания**

Улучшение клинического состояния пациента во время лечения антипсихотическими лекарственными препаратами может наступить через несколько дней или несколько недель. В течение этого периода за пациентами необходимо тщательно наблюдать.

### ***Применение у пациентов с острой ажитацией или с тяжелым психотическим состоянием***

Препарат Абилифай Ментена® не следует применять для лечения пациентов с острой ажитацией или с тяжелыми психотическими состояниями, когда требуется достижение немедленного контроля над симптомами.

### ***Суицидальность***

Суицидальное поведение характерно для психических заболеваний, и в некоторых случаях оно возникает в начале лечения или при смене терапии антипсихотическими препаратами, в том числе и арипипразолом (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты с высоким риском, получающие лечение нейролептиками, должны находиться под постоянным наблюдением.

### ***Сердечно-сосудистые нарушения***

Абилифай Ментена® следует с осторожностью применять у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда или ишемическая болезнь сердца в анамнезе, сердечная недостаточность или нарушения проводимости), с цереброваскулярными заболеваниями или состояниями, предрасполагающими к гипотензии (дегидратация, гиповолемия, прием гипотензивных препаратов) или гипертензии, включая прогрессирующую или злокачественную. При применении антипсихотических лекарственных препаратов наблюдались случаи развития венозной тромбозной эмболии (ВТЭ). В связи с тем, что пациенты, находящиеся на лечении с применением антипсихотических препаратов, часто имеют высокий риск развития ВТЭ, необходимо определить все возможные факторы риска развития ВТЭ и принять меры предосторожности до начала и во время лечения арипипразолом (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Удлинение интервала QT***

В клинических исследованиях арипипразола для приема внутрь частота случаев удлинения интервала QT у пациентов, получающих лекарственный препарат, была сопоставима с частотой у пациентов группы плацебо. Арипипразол следует с осторожностью применять у пациентов с удлинением интервала QT в семейном анамнезе (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Поздняя дискинезия***

В клинических исследованиях длительностью один год или менее во время лечения арипипразолом наблюдались нечастые случаи развития дискинезии. При возникновении признаков или симптомов поздней дискинезии у пациента, принимающего Абилифай Ментена<sup>®</sup>, следует уменьшить дозу или прекратить прием препарата (см. раздел «Побочное действие»). Такие симптомы могут временно усилиться или даже развиться после прекращения лечения.

### ***Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)***

ЗНС — это потенциально летальный комплекс симптомов, связанных с применением антипсихотических лекарственных препаратов. В клинических исследованиях наблюдались редкие случаи возникновения ЗНС во время лечения арипипразолом. Клиническими проявлениями ЗНС являются гиперпирексия, мышечная ригидность, измененное психическое состояние и признаки расстройства вегетативной нервной системы (аритмичный пульс или нестабильное артериальное давление, тахикардия, диафорез (обильное потоотделение) и сердечная аритмия). Дополнительные симптомы могут включать повышение уровня креатинфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Однако также сообщалось о случаях повышения уровня креатинфосфокиназы и рабдомиолизе, не обязательно связанных с ЗНС. В случае, если у пациента развиваются признаки или симптомы, указывающие на ЗНС, либо наблюдается необъяснимо высокая температура без дополнительных клинических проявлений ЗНС, применение всех антипсихотических лекарственных препаратов, включая арипипразол, должно быть прекращено (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Судороги***

В клинических исследованиях сообщалось о нечастых случаях судорожных приступов во время лечения арипипразолом. Арипипразол следует применять с осторожностью у пациентов с судорожными приступами в анамнезе или состояниями, сопровождающимися судорогами (см. раздел «Побочное действие»).

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

### ***Повышенная смертность***

В трех плацебо-контролируемых исследованиях арипипразола для приема внутрь у пациентов пожилого возраста с психозом на фоне болезни Альцгеймера (n = 938; средний возраст: 82,4 года; возрастной диапазон: 56–99 лет) наблюдался повышенный риск смерти при приеме арипипразола в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо. Уровень смертности среди пациентов, принимавших арипипразол перорально, составлял 3,5 % по сравнению с 1,7 % у пациентов, принимавших плацебо. Хотя причины летального исхода были различными, большинство из них составляли сердечно-сосудистые (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть) или инфекционные (например, пневмония) (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Цереброваскулярные нежелательные реакции***

В тех же исследованиях арипипразола для приема внутрь у пациентов (средний возраст: 84 года; диапазон: 78-88 лет) наблюдались цереброваскулярные нежелательные реакции (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая случаи летального исхода. В целом, у 1,3 % пациентов, принимавших арипипразол перорально, наблюдались цереброваскулярные нежелательные реакции, по сравнению с 0,6 % пациентов, принимавших плацебо. Различия не достигали статистической значимости. Вместе с тем, в одном из проводимых исследований, а именно в исследовании с фиксированными дозами, наблюдалась значительная дозозависимая связь цереброваскулярных нежелательных реакций с приемом арипипразола (см. раздел «Побочное действие»).

Препарат Абилифай Ментена® не показан для лечения пациентов с психозом на фоне деменции.

### ***Гипергликемия и сахарный диабет***

Сообщалось о развитии гипергликемии, в некоторых случаях в тяжелой форме, сопровождаемой кетоацидозом, гиперосмолярной комой или летальным исходом у пациентов, принимавших арипипразол. Факторы риска, которые могут предрасполагать к серьезным осложнениям у пациентов, включают ожирение и сахарный диабет в семейном анамнезе. Пациенты, принимающие арипипразол, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения признаков и симптомов гипергликемии (например, полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). У пациентов с сахарным диабетом или факторами риска развития сахарного диабета необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы, чтобы своевременно выявить ухудшение показателей (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Гиперчувствительность***

При применении арипипразола возможно возникновение реакций гиперчувствительности, характеризующихся аллергическими симптомами (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Увеличение массы тела***

У пациентов с шизофренией часто наблюдается увеличение массы тела, связанное с применением вызывающих увеличение массы тела антипсихотических препаратов, наличием сопутствующих заболеваний и плохо контролируемым образом жизни, что может привести к серьезным осложнениям. У пациентов, получавших арипипразол для приема внутрь, в пострегистрационный период были отмечены случаи увеличения массы тела. Эти случаи обычно наблюдались у пациентов со значительными факторами риска, такими как сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы или аденома гипофиза в анамнезе. В клинических исследованиях не было показано, что арипипразол приводит к клинически значимому увеличению массы тела (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Дисфагия***

С применением арипипразола были связаны нарушение моторики пищевода и аспирация. Следует соблюдать осторожность при применении арипипразола у пациентов с факторами риска развития аспирационной пневмонии.

### ***Патологическое влечение к азартным играм и другие расстройства контроля над побуждениями***

Во время приема арипипразола пациенты могут испытывать повышенное влечение, особенно к азартным играм, а также неспособность его контролировать. Сообщалось также о развитии других патологических побуждений: компульсивном расстройстве сексуального поведения, компульсивном шоппинге, переедании или компульсивном приеме пищи и других видах импульсивного и компульсивного поведения. Врачам, назначающим лечение, необходимо специально опрашивать пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о возникновении нового или об усугублении ранее имевшегося влечения к азартным играм, компульсивного расстройства сексуального поведения, компульсивного шоппинга, компульсивного переедания, а также других видов побуждений на фоне применения арипипразола. Следует отметить, что расстройства контроля над побуждениями могут быть связаны с основным заболеванием; однако, имеются сообщения об исчезновении патологических влечений после снижения дозы или отмены препарата. Расстройства контроля над побуждениями, если их вовремя не выявить, могут причинить вред пациенту и окружающим его лицам. При возникновении у пациента таких видов влечений на фоне применения арипипразола следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении приема препарата (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Падения***

Арипипразол может вызывать сонливость, постуральную гипотензию, двигательную и сенсорную нестабильность, что может привести к падениям. При лечении пациентов с высоким риском (например, пожилых и ослабленных больных) следует соблюдать осторожность и назначать более низкую начальную дозу (см раздел «Способ применения и дозы»).

### ***Натрий***

Лекарственный препарат Абилифай Ментена® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, поэтому считается не содержащим натрия.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Арипипразол оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами ввиду его возможных побочных реакций со стороны нервной системы и органа зрения, например, седации, сонливости, обморока, нечеткости зрения, диплопии (см. раздел «Побочное действие»).

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций с пролонгированным высвобождением, 300 мг, 400 мг.

Лиофилизат 300 мг или 400 мг во флакон из бесцветного прозрачного стекла I типа вместимостью 10 мл, укупоренный резиновой пробкой с тефлоновым покрытием, обжатый алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой из полипропилена желтого цвета (для дозировки 300 мг) и синего цвета (для дозировки 400 мг).

Один флакон с лиофилизатом в картонном держателе вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Не замораживать.

Восстановленную суспензию хранить при температуре от 15 °С до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

Лиофилизат: 3 года.

Восстановленная суспензия: не более 4 часов.

Не использовать по истечении срока годности.



**Условия отпуска из аптек**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Х. Лундбек А/О, Дания

**Производитель**

*Производитель готовой лекарственной формы и первичная упаковка:*

Оцука Фармасьютикал Ко., Лтд.

Завод Токусима Вайики, 306-2, Адза Оцубо, Кониу, Нака-тё, Нака-гун, Токусима, Япония

*Выпускающий контроль качества:*

Х. Лундбек А/О, Оттилиавай 9, ДК-2500 Вальбю, Дания

**Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей**

Представительство компании «Лундбек Экспорт А/С»

Последний пер., 17,

Москва, 107045

Тел. +7 (495) 380-31-97

Старший специалист

по вопросам регуляторных отношений



Е.В. Савицкая

**PRODUCTLIFE FRANCE**  
40 boulevard Henri Sellier  
92150 SURESNES  
Tél 01 41 44 22 11 - Fax 01 47 72 47 55  
SIRET : 318 969 799 000 55