

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для специалистов)



Торговое название: Арпира-Реб, Arpira-Reb

Международное непатентованное название: Арипипразол, Aripiprazole

Форма выпуска: таблетки.

Описание:

Арпира-Реб 5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

Арпира-Реб 10 мг: овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета с гравировкой «WM-A» и «10» на одной стороне.

Арпира-Реб 15 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

Арпира-Реб 30 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

Состав:

Одна таблетка содержит:

Активное вещество: арипипразол - 5 мг, 10 мг, 15 мг или 30 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа

Психолептические средства. Прочие антипсихотические средства.

Код АТХ: N05AX12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия:

Предполагается, что терапевтическое действие арипипразола при шизофрении и биполярном расстройстве I типа обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении D₂-дофаминовых и 5HT_{1A}-серотониновых рецепторов и антагонистической активностью в отношении 5-HT_{2A}-серотониновых рецепторов. Арипипразол проявлял антагонистические свойства на животных моделях дофаминергической гиперактивности и агонистические свойства на животных моделях дофаминергической гипоактивности. Арипипразол имеет высокую афинность связывания *in vitro* относительно рецепторов дофамина D₂ и D₃, рецепторов серотонина 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}, а также умеренную афинность относительно рецепторов дофамина D₄, серотонина 5-HT_{2C} и 5-HT₇, α1-адренорецепторов и рецепторов гистамина H₁. Арипипразол также имеет умеренную афинность относительно серотониновых рецепторов и не имеет заметной афинности относительно мускариновых рецепторов. Взаимодействие с другими рецепторами, кроме подтипов дофамина и серотонина, может объяснять некоторые другие клинические эффекты арипипразола.

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

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые

Шизофрения:

В трех кратковременных (от 4 до 6 недель) плацебо-контролируемых исследованиях с участием 1228 взрослых пациентов с шизофренией, имеющих положительные или отрицательные симптомы, арипипразол был связан со статистически значимым улучшением психотических симптомов по сравнению с плацебо.

Арипипразол эффективен в поддержании клинического улучшения во время продолжения терапии у взрослых пациентов, у которых отмечался ответ на начальную стадию лечения. В контролируемом исследовании с применением галоперидола доля пациентов, ответивших на лечение лекарственным препаратом, через 52 недели была одинаковой в обеих группах (арипипразол 77% и галоперидол 73%). Общая частота завершения исследования была значительно выше у пациентов, принимавших арипипразол (43%), чем галоперидола (30%). Фактические оценки согласно шкалам оценок, используемым в качестве второстепенных критериев оценки, включая PANSS (шкала оценки позитивных и негативных симптомов) и шкалу Монтгомери - Асберг для оценки депрессии, показали значительное улучшение по сравнению с галоперидолом.

В ходе 26-недельного плацебо-контролируемого исследования у взрослых стабильных пациентов с хронической шизофренией при применении арипипразола отмечалось значительно большее снижение частоты рецидивов, 34% в группе, принимающей арипипразол, и 57% в группе, принимающей плацебо.

Увеличение массы тела:

В ходе клинических исследований не было показано, что арипипразол вызывает клинически значимое увеличение массы тела. В ходе 26-недельного контролируемого (лекарственный препарат контроля - оланзапин), двойного слепого, многонационального исследования шизофрении, которое включало 314 взрослых пациентов и в котором основным конечным показателем было увеличение массы тела, значительно меньше пациентов имели увеличение массы тела как минимум на 7% от исходного веса (т.е. не менее 5,6 кг при средней исходной массе тела ~ 80,5 кг) при приеме арипипразола (n = 18, или 13% подлежащих оценке пациентов), по сравнению с пациентами, принимающими оланзапин (n = 45, или 33% подлежащих оценке пациентов).

Липидные параметры:

При проведении объединенного анализа липидных параметров, полученных в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований с участием взрослых пациентов, не было показано, что арипипразол вызывает клинически значимые изменения в уровнях общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

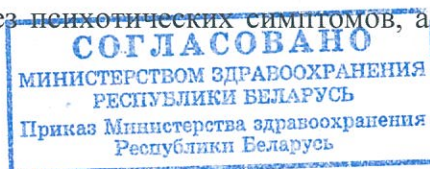
Пролактин:

Уровни пролактина оценивались при проведении всех исследований всех доз арипипразола (n = 28 242). Частота возникновения гиперпролактинемии или повышенного уровня пролактина в сыворотке у пациентов, принимавших арипипразол (0,3%), была аналогична таковой у пациентов, принимавших плацебо (0,2%). Для пациентов, получавших арипипразол, среднее время до начала развития заболевания составляло 42 дня, а средняя продолжительность - 34 дня.

Частота гипопролактинемии или снижения пролактина в сыворотке у пациентов, принимавших арипипразол, составила 0,4% по сравнению с 0,02% для пациентов, принимавших плацебо. Для пациентов, принимавших арипипразол, среднее время до начала развития заболевания составляло 30 дней, а средняя продолжительность - 194 дня.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве типа I:

В ходе двух 3-недельных плацебо-контролируемых исследований монотерапии с гибким подбором дозы, включающих пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства типа I, арипипразол продемонстрировал превосходную эффективность в снижении маниакальных симптомов в течение 3 недель по сравнению с плацебо. Данные исследования включали пациентов с или без психотических симптомов, а также с быстрой цикличностью или без нее.



В ходе одного 3-недельного плацебо-контролируемого исследования монотерапии с фиксированной дозой, включающего пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства типа I, арипипразол не продемонстрировал большей эффективности по сравнению с плацебо.

В ходе двух 12-недельных плацебо- и активно-контролируемых исследований монотерапии у пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства типа I с или без психотических симптомов арипипразол продемонстрировал превосходную эффективность по сравнению с плацебо на 3-й неделе и поддержание эффекта, сопоставимого с литием или галоперидолом на 12 неделе. Арипипразол также продемонстрировал наличие доли пациентов с симптоматической ремиссией мании, сопоставимой с литием или галоперидолом, на 12 неделе.

В ходе 6-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием пациентов с маниакальным или смешанными эпизодами биполярного расстройства типа I с или без психотических симптомов, которые частично не реагировали на монотерапию литием или вальпроатом в течение 2 недель при терапевтических уровнях сыворотки, применение арипипразола в качестве дополнительной терапии привело к более высокой эффективности в снижении маниакальных симптомов, чем монотерапия литием или вальпроатом.

В ходе 26-недельного плацебо-контролируемого исследования с последующим продлением на 74 недели с участием пациентов с маниакальным синдромом, которые достигли ремиссии при применении арипипразола во время фазы стабилизации до рандомизации, арипипразол продемонстрировал большую эффективность в предотвращении биполярного рецидива, прежде всего в предотвращении рецидива мании, по сравнению с плацебо, но не смог продемонстрировать большей эффективности в предотвращении рецидива депрессии по сравнению с плацебо.

В ходе 52-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием пациентов с текущими маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства типа I, которые достигли устойчивой ремиссии (общее количество баллов по шкале Янга (Y-MRS) и шкале Монтомгери – Асберга (MADRS) ≤ 12), добавление арипипразола (от 10 мг/день до 30 мг/день) к литию или вальпроату в течение 12 недель продемонстрировало большую эффективность по сравнению с плацебо, на 46% снижением риска (относительный риск - 0,54) при предотвращении биполярного рецидива и на 65% снижением риска (относительный риск - 0,35) при предотвращении рецидива маниакальных эпизодов по сравнению с дополнительной терапией плацебо, но не смогла продемонстрировать большую эффективность в предотвращении рецидива депрессии по сравнению с плацебо. Дополнительное применение арипипразола продемонстрировало большую эффективность по сравнению с плацебо по вторичному критерию эффективности согласно оценкам по шкале общего клинического впечатления - версия для биполярных расстройств для оценки тяжести заболевания.

В данном исследовании пациенты были отобраны исследователями для участия в открытом исследовании с монотерапией литием или вальпроатом с целью определения частичного отсутствия ответа на лечение. Пациентов стабилизировали в течение не менее 12 последовательных недель с помощью комбинации арипипразола и того же препарата, стабилизирующего настроение. Затем стабилизированные пациенты были рандомизированы для продолжения исследования препарата, стабилизирующего настроение, в ходе двойного слепого исследования с применением арипипразола или плацебо. В рандомизированной фазе оценивались четыре подгруппы, применявшие препараты, стабилизирующие настроение: арипипразол + литий; арипипразол + вальпроат; плацебо + литий; плацебо + вальпроат. Показатели Каплана-Мейера для рецидива любого эпизода мании и депрессии для групп, проходивших дополнительную терапию, составляли 16% для группы, проходившей лечение арипипразолом + литием, и 18% для группы, проходившей лечение арипипразолом + вальпроатом, по сравнению с 45% для группы, проходившей лечение плацебо + литием, и 19% для группы, проходившей лечение плацебо + вальпроатом.



Пациенты детского возраста

Шизофрения у подростков:

В ходе 6-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием 302 пациентов подросткового возраста (13-17 лет) с шизофренией с положительными или отрицательными симптомами арипипразол был связан со статистически значимым улучшением психотических симптомов по сравнению с плацебо. В рамках субанализа пациентов подросткового возраста в возрасте от 15 до 17 лет, представляющих 74% от общего количества пациентов, включенных в исследование, поддержание эффекта наблюдалось в течение 26-недельного открытого расширенного исследования.

В ходе от 60- до 89-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у подростков ($n = 146$; в возрасте от 13 до 17 лет) с шизофренией отмечалась статистически значимая разница в частоте рецидивов психотических симптомов между группами, принимающими арипипразол (19,39%) и плацебо (37,50%). Точечная оценка отношения рисков составила 0,461 (95% доверительный интервал, от 0,242 до 0,879) для общего количества пациентов. При анализе подгрупп оценка отношения рисков составила 0,495 для субъектов в возрасте от 13 до 14 лет по сравнению с 0,454 для субъектов в возрасте от 15 до 17 лет. Однако оценка отношения рисков для младшей (от 13 до 14 лет) группы не была точной, отражая меньшее число субъектов в данной группе (арипипразол, $n = 29$; плацебо, $n = 12$), и доверительный интервал для данной оценки (в диапазоне от 0,151 до 1,628) не позволил сделать выводы о наличии лечебного эффекта. В то же время 95% доверительный интервал для оценки отношения рисков в старшей подгруппе (арипипразол, $n = 69$; плацебо, $n = 36$) составлял от 0,242 до 0,879, и, следовательно, можно было сделать выводы относительно лечебного эффекта у пациентов старшего возраста.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве типа I у детей и подростков:

Арипипразол исследовали в ходе 30-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием 296 детей и подростков (от 10 до 17 лет), которые соответствовали критериям DSM-IV (Диагностический и статистический справочник по психическим расстройствам, 4-е издание) для биполярного расстройства типа I с маниакальными или смешанными эпизодами с или без психотических симптомов и имели оценку ≥ 20 в начале исследования по оценочной шкале Янга. Среди пациентов, включенных в первичный анализ эффективности, 139 пациентов имели текущий сопутствующий диагноз СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности).

Арипипразол имел большую эффективность, чем плацебо, при сравнении с исходным уровнем на 4 неделе и на 12 неделе согласно общей оценке по оценочной шкале Янга. При вторичном анализе улучшение было более выраженным у пациентов с сопутствующей патологией СДВГ по сравнению с группой без СДВГ, в которой не отмечалось каких-либо отличий от плацебо. Профилактика рецидивов не выполнялась.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникающими при лечении, среди пациентов, получавших 30 мг, были экстрапирамидное расстройство (28,3%), сонливость (27,3%), головная боль (23,2%) и тошнота (14,1%). Средняя прибавка в весе за 30 недель лечения составила 2,9 кг по сравнению с 0,98 кг у пациентов, получавших плацебо.

Раздражительность, связанная с аутическим расстройством у детей:

Арипипразол исследовали с участием пациентов в возрасте от 6 до 17 лет в ходе двух 8-недельных плацебо-контролируемых исследований [одно - с гибким подбором дозы (от 2 до 15 мг/день) и одно - с фиксированной дозой (5 мг/день, 10 мг/день или 15 мг/день)], а также в ходе одного 52-недельного открытого исследования. Дозу в данных исследованиях начинали с 2 мг/день, увеличивали до 5 мг/день через одну неделю, а затем увеличивали на 5 мг/день с еженедельным добавлением до целевой дозы. Более 75% пациентов были моложе 13 лет. Арипипразол продемонстрировал статистически большую эффективность по сравнению с плацебо по шкале абберантного поведения по списку отклоняющегося от нормы поведения. Однако клиническая значимость данного открытия не была установлена. Профиль безопасности включал увеличение массы тела и изменения уровня пролактина. Продолжи-

тельность длительного исследования безопасности была ограничена 52 неделями. В объединенных исследованиях частота низкого уровня пролактина в сыворотке у женщин (<3 нг/мл) и мужчин (<2 нг/мл) в группе пациентов, принимавших арипипразол, составляла 27/46 (58,7%) и 258/298 (86,6%) соответственно. В ходе плацебо-контролируемых исследований средняя прибавка в весе составила 0,4 кг для плацебо и 1,6 кг для арипипразола.

Арипипразол также изучали в ходе плацебо-контролируемого исследования с длительным поддерживающим лечением. После 13-26-недельной стабилизации арипипразолом (от 2 мг/день до 15 мг/день) пациенты со стабильным ответом либо проходили поддерживающее лечение арипипразолом, либо заменяли его на плацебо в течение еще 16 недель. Частота рецидивов согласно методу Каплана-Мейера, на 16 неделе составила 35% для пациентов, принимавших арипипразол, и 52% для пациентов, принимавших плацебо; оценка рисков для рецидива в течение 16 недель (арипипразол/плацебо) составила 0,57 (статистически значимая разница). Среднее увеличение массы тела в течение фазы стабилизации (до 26 недель) при применении арипипразола составило 3,2 кг, и дальнейшее среднее увеличение на 2,2 кг при применении арипипразола по сравнению с 0,6 кг при применении плацебо наблюдалось во второй фазе (16 недель) исследования. Экстрапирамидные симптомы отмечались в основном во время фазы стабилизации у 17% пациентов, при этом тремор составлял 6,5%.

Тику у детей, связанные с синдромом Туретта:

Эффективность арипипразола исследовали у детей с болезнью Туретта (арипипразол: $n = 99$, плацебо: $n = 44$) в ходе 8-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием схемы лечения с фиксированной дозой на основе массы тела в группе лечения в диапазоне доз от 5 мг/день до 20 мг/день при начальной дозе 2 мг. Участие принимали пациенты в возрасте от 7 до 17 лет со средней оценкой 30 по общей шкале тяжести тиков (TTS-YGTSS) в начале исследования. При использовании арипипразола к 8-й неделе отмечались положительные изменения в TTS-YGTSS от исходного уровня: 13,35 для группы, принимающей низкую дозу (5 мг или 10 мг) и 16,94 для группы, принимающей высокую дозу (10 мг или 20 мг), по сравнению с 7,09 для группы, принимающей плацебо.

Эффективность арипипразола у детей с болезнью Туретта (арипипразол: $n = 32$, плацебо: $n = 29$) также оценивали при лечении с гибким подбором дозы в диапазоне от 2 мг/день до 20 мг/день и при начальной дозе 2 мг в ходе 10-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Южной Корее. Участие принимали пациенты в возрасте от 6 до 18 лет со средней оценкой 29 по шкале TTS-YGTSS в начале исследования. В группе, принимавшей арипипразол, к 10-й неделе отмечались положительные изменения по шкале TTS-YGTSS от исходного уровня, составляющие 14,97, по сравнению с 9,62 в группе, принимавшей плацебо.

В обоих кратковременных исследованиях клиническая значимость результатов исследования эффективности не была установлена, учитывая величину лечебного эффекта по сравнению с большим эффектом плацебо и неясные эффекты в отношении психосоциального функционирования. Какие-либо длительные данные относительно эффективности и безопасности арипипразола при данном флуктуирующем расстройстве отсутствуют.

Европейская Комиссия по лекарственным средствам выдало разрешение об отсрочке предоставления данных клинических исследований оригинального лекарственного средства, содержащего арипипразол, у детей различных возрастных групп, страдающих шизофренией или биполярным расстройством.

Фармакокинетика

Всасывание:

Арипипразол хорошо всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается через 3-5 часов после приема лекарственного средства. Арипипразол подвергается минимальному предсистемному метаболизму. Абсолютная пероральная биодоступность препарата в



таблетках составляет 87%. На фармакокинетику арипипразола не влияет пища с высоким содержанием жиров.

Распределение:

Арипипразол хорошо распределяется по всему организму, приблизительный объем распределения составляет 4,9 л/кг, что указывает на внесосудистое распределение. В терапевтических концентрациях арипипразол и дегидроарипипразол более чем на 99% связываются с белками сыворотки, в основном с альбумином.

Биотрансформация:

Арипипразол активно метаболизируется в печени. Основными путями биотрансформации являются: дегидрирование, гидроксирование и N-деалкилирование. Основываясь на исследованиях *in vitro*, ферменты CYP3A4 и CYP2D6 отвечают за дегидрирование и гидроксирование арипипразола, а N-деалкилирование катализируется CYP3A4. Арипипразол является основным компонентом лекарственного средства в системном кровообращении. В равновесном состоянии дегидроарипипразол, активный метаболит, представляет около 40% AUC арипипразола в плазме.

Выведение:

Средний период полувыведения для арипипразола составляет около 75 часов при активном метаболизировании под действием CYP2D6, и около 146 часов – при низкой метаболизирующей активности CYP2D6.

Общий клиренс арипипразола составляет 0,7 мл/мин/кг, главным образом за счет выведения печенью.

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

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты детского возраста:

Фармакокинетика арипипразола и дегидроарипипразола у пациентов детского возраста от 10 до 17 лет была аналогична таковой у взрослых после корректировки в зависимости от массы тела.

Пожилые пациенты:

Отсутствуют какие-либо различия в фармакокинетики арипипразола между здоровыми пожилыми субъектами и более молодыми взрослыми субъектами, а также не отмечается какого-либо заметного влияния возраста в популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с шизофренией.

Пол:

Отличия между фармакокинетикой арипипразола у здоровых мужчин и женщин отсутствуют, а также отсутствует какое-либо заметное влияние пола в популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с шизофренией.

Курение:

Фармакокинетическая оценка популяции не обнаружила клинически значимых эффектов на фармакокинетику арипипразола, связанных с курением.

Этническая принадлежность:

Фармакокинетическая оценка популяции не обнаружила клинически значимых эффектов на фармакокинетику арипипразола, связанных с этнической принадлежностью.

Нарушения функции почек:

Было обнаружено, что фармакокинетические характеристики арипипразола и дегидроарипипразола одинаковы у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек по сравнению с молодыми здоровыми субъектами.

Нарушения функции печени:

Исследование пациентов с различными степенями цирроза печени (классы А, В и С по Child-Pugh) с использованием однократной дозы не выявило значительного влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику арипипразола и дегидроарипипразола. Однако иссле-



дование включало только 3 пациентов с циррозом печени класса С, а этого недостаточно, чтобы сделать выводы об их метаболической способности.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные по безопасности продемонстрировали отсутствие особой опасности для человека. Такой вывод был сделан на основании фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности при повторном введении, генотоксичности, возможном канцерогенном действии, репродуктивной и онтогенетической токсичности.

Токсикологически значимые эффекты наблюдались только в дозах, значительно превышающих максимальные дозы для человека, что указывает на ограниченность данных эффектов или отсутствие их значимости для клинического применения. Данные эффекты включали: дозозависимую адренкортикальную токсичность (аккумуляция пигмента липофусцина и/или потеря паренхиматозных клеток) у крыс спустя 104 недели приема лекарственного средства в дозе 20-60 мг/кг/день (в 3-10 раз превышающей среднее равновесное значение AUC при максимальных рекомендуемых для человека дозах) и повышенную частоту возникновения адренкортикальной карциномы и комбинированной адренкортикальной аденомы/карциномы у самок крыс в дозах 60 мг/кг/день (в 10 раз превышающие среднее равновесное значение AUC при максимальных рекомендуемых для человека дозах). Наивысшая неонкогенная экспозиция у самок крыс в 7 раз превышала экспозицию человека при рекомендуемых дозах.

Дополнительно был выявлен холестаза, являющийся следствием осаждения сульфатных конъюгатов гидроксиметаболитов арипипразола в желчи обезьян после повторных пероральных введений лекарственного средства в дозе 25-125 мг/кг/день (в 1-3 раза превышающих среднее равновесное значение AUC при максимальных рекомендуемых клинических дозах или в 16-81 раз превышающие максимальные рекомендуемые для человека дозы из расчета мг/м²). Тем не менее, концентрации сульфатных конъюгатов гидроксиарипипразола в желчи человека при самых высоких предложенных дозах (30 мг в день) не превышали 6% от концентрации, обнаруженной у обезьян в 39-недельном исследовании, и были значительно ниже (6%) предела растворимости данных конъюгатов *in vitro*.

В испытаниях многократного введения лекарственного средства молодым крысам и собакам профиль токсичности арипипразола сравнивался с профилем безопасности для взрослых животных. Доказательства нейротоксичности или нежелательных эффектов на развитие отсутствовали.

На основании полного набора стандартных тестов на генотоксичность арипипразол был признан негенотоксичным. В исследованиях репродуктивной токсичности арипипразол не влиял на фертильность. Неблагоприятное воздействие на внутриутробное развитие, включающее дозозависимое запаздывание оксификации скелета плода и возможные тератогенные эффекты, наблюдались у крыс при введении доз, оказывающих субтерапевтическое воздействие (на основании AUC); и у кроликов в дозах, в 3-11 раз превышающих среднее равновесное значение AUC при максимальных рекомендуемых клинических дозах. Токсичное действие на материнский организм проявлялось при дозах, схожих с дозами, оказывающими неблагоприятное воздействие на внутриутробное развитие.

Показания к применению

Арпипра-Реб назначают:

- для лечения шизофрении у взрослых и подростков в возрасте 15 лет и старше.
- при биполярном расстройстве I типа, для лечения маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени, а также для предотвращения возникновения новых маниакальных эпизодов у взрослых при лечении арипипразолом.
- при биполярном расстройстве I типа для лечения маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени у подростков в возрасте 13 лет и старше. Продолжительность лечения не должна превышать 12 недель.



Способ применения и дозы

Для приема внутрь независимо от приема пищи.

Взрослые

Шизофрения: рекомендуемая начальная доза для лекарственного средства Арпира-Реб составляет 10 мг или 15 мг/день, независимо от приема пищи, с поддерживающей дозой 15 мг/день. Лекарственное средство эффективно от 10 до 30 мг/день. Повышенная эффективность доз выше суточной дозы 15 мг не была продемонстрирована, хотя некоторым пациентам может стать лучше при более высоких дозах применения. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа: рекомендуемая начальная доза в качестве монотерапии или комбинированной терапии для лекарственного средства Арпира-Реб оставляет 15 мг, независимо от приема пищи. Некоторым пациентам может стать лучше при более высоких дозах применения. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Предотвращение рецидивов маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I: для предотвращения рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, которые получали арипипразол в качестве монотерапии или комбинированной терапии, следует продолжать терапию в той же дозе. Корректировку суточной дозы, включая снижение дозы, следует учитывать на основании клинического состояния.

Пациенты детского возраста

Шизофрения у подростков в возрасте 15 лет и старше: рекомендуемая доза лекарственного средства Арпира-Реб составляет 10 мг/день, независимо от приема пищи.

Лечение должно быть начато с 2 мг (т.к. это невозможно осуществить с помощью таблеток Арпира-Реб, следует использовать раствор для приема внутрь, содержащий арипипразол) в течение 2 дней, после чего титровать дозу до 5 мг в течение 2 дополнительных дней до достижения рекомендуемой суточной дозы 10 мг. Когда это целесообразно, можно последовательно увеличивать дозу на 5 мг, без превышения максимальной суточной дозы равной 30 мг.

Лекарственное средство Арпира-Реб эффективен в дозах от 10 до 30 мг/день. При назначении лекарственного средства в дозах, превышающих суточную дозу 10 мг, не было выявлено увеличения эффективности у подростков. Однако у отдельных пациентов лучший эффект достигается при назначении более высоких доз.

Лекарственное средство Арпира-Реб не рекомендуют использовать пациентам младше 15 лет с шизофренией ввиду недостаточных данных по безопасности и эффективности лекарственного средства.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа у подростков 13 лет и старше: рекомендуемая доза лекарственного средства Арпира-Реб составляет 10 мг/день, независимо от приема пищи. Лечение должно быть начато с 2 мг (т.к. это невозможно осуществить с помощью таблеток Арпира-Реб, следует использовать раствор для приема внутрь, содержащий арипипразол) в течение 2 дней, после чего титровать дозу до 5 мг в течение 2 дополнительных дней до достижения рекомендуемой суточной дозы 10 мг. Продолжительность лечения должна быть минимальной, но необходимой для контроля симптомов, и не должна превышать 12 недель. При назначении лекарственного средства в дозах, превышающих суточную дозу 10 мг, не было выявлено увеличения эффективности у подростков, а при дозе 30 мг/день наблюдалось выраженное повышение побочных реакций, включая реакции такие как: сонливость, усталость и увеличение массы тела.

Таким образом, дозы, превышающие 10 мг/день, следует принимать в исключительных случаях при тщательном медицинском контроле.

У пациентов младшего возраста повышен риск развития побочных реакций, связанных с приемом арипипразола. Таким образом, лекарственное средство Арпира-Реб не рекомендуют принимать пациентам младше 13 лет.



Раздражительность, связанная с аутическим расстройством: безопасность и эффективность у детей и подростков в возрасте до 18 лет ещё не установлена. В настоящее время доступные данные описаны в разделе «Фармакологические свойства», но нет рекомендаций по режиму дозирования.

Тики, связанные с болезнью Туретта: безопасность и эффективность у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет ещё не установлена. В настоящее время доступные данные описаны в разделе «Фармакологические свойства», но нет рекомендаций по режиму дозирования.

Особая группа пациентов

Печеночная недостаточность:

Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью нет достаточного количества данных для установления рекомендуемой дозы. Таким пациентам назначать режим дозирования необходимо с осторожностью. Таким образом, максимальную суточную дозу 30 мг следует использовать с осторожностью пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность:

Коррекции дозы не требуется пациентам с почечной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста:

Безопасность и эффективность у пациентов в возрасте 65 лет при лечении шизофрении или маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа не установлена. Так как пациенты данного возраста очень восприимчивы к лекарственным средствам, то необходимо начинать с более низких доз, учитывая клинические данные (см. раздел «Меры предосторожности»).

Пол:

Коррекция дозы не требуется, как пациентам женского пола, так и мужского.

Курение:

Коррекция дозы не требуется курящим пациентам, учитывая путь метаболизма арипипразола.

Режим дозирования при взаимодействии с другими лекарственными средствами:

При одновременном назначении сильных ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6 с арипипразолом дозу последнего следует уменьшить. При отмене ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6 при комбинированной терапии, дозу арипипразола следует увеличить (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При одновременном назначении сильных индукторов CYP3A4 с арипипразолом дозу последнего следует увеличить. При отмене индукторов CYP3A4 при комбинированной терапии, дозу арипипразола необходимо уменьшить до рекомендуемой дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности:

Наиболее частыми нежелательными реакциями в плацебо-контролируемых исследованиях были акатизия и тошнота, более чем у 3% пациентов, получавших арипипразол перорально. Побочные реакции, информация о которых получена из любого источника, представлены в таблице ниже по классам системы органов MedRA.

Побочные реакции оценивают по частоте в пределах класса системы органов. Побочные реакции оценивают в порядке снижения степени серьезности в пределах каждой группы частоты. Кроме того, соответствующая категория для каждой побочной реакции определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).



Побочные реакции представлены в таблице ниже:

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			Аллергические реакции (например, анафилактическая реакция, отек Квинке, включая отек языка, отек лица, аллергический зуд или крапивница)
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>		Гиперпролактинемия	Диабетическая гиперосмолярная кома Диабетический кетоацидоз
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Сахарный диабет	Гипергликемия	Гипонатремия Анорексия
<i>Нарушения со стороны психики</i>	Бессонница, беспокойство, тревога	Депрессия Гиперсексуальность	Суицидальные попытки, суицидальные мысли и самоубийств (см. раздел «Меры предосторожности») Патологическое склонность к азартным играм Расстройство импульсного контроля Переедание Импульсивные покупки Дромомания Агрессия Тревожное состояние Беспокойство
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Акатизия Экстрапирамидные расстройства Тремор Головная боль Седация Сонливость Головокружение	Поздняя дискинезия Дистония	Злокачественный нейролептический синдром Припадок эпилепсии Серотониновый синдром Нарушение речи
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нечеткость зрение	Диплопия	Окулогирный криз
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		Тахикардия	Внезапная необъяснимая смерть Двунаправленная тахикардия Желудочковая аритмия Остановка сердца Брадикардия
<i>Нарушение со стороны сосудов</i>		Ортостатическая гипотензия	Венозная тромбоземболия (включая эмболию легочных артерий и тромбоз глубоких вен) Гипертензия Синкопы
<i>Нарушения со стороны</i>		Икота	Аспирационная пневмония

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

<i>органов дыхания, грудной клетки и средостения</i>			Ларингоспазм Орофарингеальный спазм
<i>Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Запор Расстройство желудка Тошнота Гиперсекреция слюнных желез Рвота		Панкреатит Затрудненное дыхание Диарея Ощущение дискомфорта в желудке Ощущение дискомфорта в животе
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			Печеночная недостаточность Гепатит Желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			Сыпь Реакция фоточувствительности Алопеция Гипергидроз
<i>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани</i>			Рабдомиолиз Миалгия Скованность
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			Недержание мочи Задержка мочи
<i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>			Синдром отмены у новорожденных (см. раздел «Меры предосторожности»)
<i>Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочной железы</i>			Приапизм
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Утомление		Нарушение терморегуляции (например, гипотермия, гипертермия) Боль в грудной клетке Периферический отёк
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>			Снижение массы тела Увеличение массы тела Повышение уровня аланинаминотрансферазы Повышение уровня аспарагин-аминотрансферазы Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы Повышение уровня щелочной фосфатазы Синдром удлинённого интервала QT Повышение глюкозы в крови Повышение уровня гликозилированного гемоглобина Изменение уровня глюкозы в крови Повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Описание отдельных нежелательных реакций

Взрослые

Экстрапирамидные синдромы (ЭПС):

Шизофрения: в длительном 52-недельном контролируемом исследовании частота возникновения ЭПС, включая болезнь Паркинсона, акатизию, дистонию и дискинезию, в целом составила менее 25,8% у пациентов, получавших арипипразол, чем у пациентов, получавших галоперидол (57,3%).

В длительном 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании частота возникновения ЭПС составила 19% для пациентов, получавших арипипразол, и 13,1% для пациентов, получавших плацебо.

В другом длительном 26-недельном контролируемом исследовании частота возникновения ЭПС составила 14,8% для пациентов, получавших арипипразол, и 15,1% для пациентов, получавших оланзапин.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа: в 12-недельном контролируемом исследовании частота возникновения ЭПС составила 23,5% для пациентов, получавших арипипразол, и 53,3% для пациентов, получавших галоперидол. В другом 12-недельном исследовании частота возникновения ЭПС составила 26,6% для пациентов, получавших арипипразол, и 17,6% для пациентов, получавших литий. В плацебо-контролируемом 26-недельном исследовании частота возникновения ЭПС составила 18,2% для пациентов, получавших арипипразол, и 15,7% для пациентов, получавших плацебо.

Акатизия:

В плацебо-контролируемых исследованиях частота акатизии у пациентов с биполярным расстройством составила 12,1%, получавших арипипразол, и 3,2% у пациентов, получавших плацебо. У пациентов с шизофренией заболеваемость акатизией составила 6,2%, получавших арипипразол, и 3,0% - при приеме плацебо.

Дистония:

Эффект класса лекарственных средств: симптомы дистонии, длительные аномальные сокращения групп мышц, могут возникнуть у восприимчивых пациентов в первые дни лечения. Симптомы дистонии включают: спазмы мышц шеи, иногда прогрессирование до сжатия горла, сложность при глотании и дыхании и/или выпирание языка. Данные симптомы могут возникнуть при назначении низких доз, при назначении более высоких доз нейролептиков первого поколения степень тяжести заболевания увеличивается. Повышенный риск острой дистонии наблюдается у мужчин и у пациентов младшего возраста.

Пролактин:

В клинических исследованиях по утверждённым показаниям, а также в пострегистрационном периоде, сообщалось как о повышении, так и понижении уровня пролактина пролактина, по сравнению с исходным уровнем, наблюдали у пациентов, получавших арипипразол (см. раздел «Фармакологические свойства»).

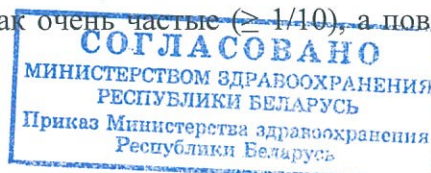
Лабораторные параметры:

В рутинном лабораторном анализе клинически значимых изменений, связанных с назначением в равных пропорциях арипипразола и плацебо пациентам, не было выявлено. Повышение уровня креатинфосфокиназы, как правило, преходящее и бессимптомное, наблюдалось у 3,5% пациентов, получавших арипипразол, по сравнению с 2,0% пациентов, получавших плацебо.

Пациенты детского возраста

Шизофрения у подростков в возрасте 15 лет и старше:

В кратковременном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 302 пациентов подросткового возраста (от 13-17 лет) с шизофренией, частота и тип побочных реакций были схожими, кроме следующих побочных реакций, которые встречались более часто у взрослых, получавших арипипразол, чем у подростков, получавших арипипразол (и более часто, чем у пациентов, получавших плацебо): сонливость/седативное действие и экстрапирамидные расстройства отмечались, как очень частые ($\geq 1/10$), а повышенная сухость



во рту, повышенный аппетит и ортостатическая гипотензия отмечались, как частые ($\geq 1/100$, $<1/10$).

Профиль безопасности в 26-недельном открытом расширенном исследовании был сходен с профилем безопасности в кратковременном плацебо-контролируемом исследовании. Профили безопасности при длительном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании также были сходными, за исключением следующих частых ($\geq 1/100$, $<1/10$) побочных реакций, которые зарегистрировали у пациентов детского возраста, получающих плацебо: снижение массы тела, увеличение глюкозы в крови, аритмия и лейкопения.

У подростков с шизофренией (от 13 до 17 лет) с воздействием препарата до 2-ух лет, случаи с низким уровнем пролактина в сыворотке крови у пациентов женского пола составил 29,5% (<3 нг/мл) и у пациентов мужского пола 48,3% (<2 нг/мл), соответственно. У подростков с шизофренией (от 13 до 17 лет) с воздействием от 5 мг до 30 мг препарата до 72 месяцев, случаи с низким уровнем пролактина в сыворотке крови у пациентов женского пола составил 25,6% (<3 нг / мл) и у пациентов мужского пола 45,0% (<2 нг/мл), соответственно.

В двух длительных исследованиях у подростков с шизофренией и биполярным расстройством, получавших арипипразол, случаи с низким уровнем пролактина в сыворотке крови у пациентов женского пола составил 37,0% (<3 нг / мл) и у пациентов мужского пола 59,4% (<2 нг/мл), соответственно.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа у подростков в возрасте 13 лет и старше:

Частота и тип побочных реакций у подростков с биполярным расстройством I типа были такими же, как у взрослых, за исключением следующих реакций: очень часто ($\geq 1/10$) сонливость (23,0%), экстрапирамидное расстройство (18,4%), акатизия (16,0%) и усталость (11,8%); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$) боль в верхней части живота, учащенное сердцебиение, увеличенная масса тела, повышенный аппетит, подёргивание мышц и дискинезия.

Следующие побочные реакции, возможно, являются дозозависимыми: экстрапирамидное расстройство (частота развития 10 мг - 9,1%, 30 мг - 28,8%, плацебо - 1,7%); и акатизия (частота развития 10 мг - 12,1%, 30 мг - 20,3%, плацебо - 1,7%).

Средние изменения массы тела у подростков с биполярным расстройством I типа, получавших арипипразол, через 12 и 30 недель составили 2,4 кг и 5,8 кг, а для подростков, получавших плацебо, 0,2 кг и 2,3 кг, соответственно.

Сонливость и быстрая утомляемость отмечались чаще у пациентов с биполярным расстройством, чем у пациентов с шизофренией (пациенты детского возраста).

У пациентов детского возраста с биполярным расстройством (от 10 до 17 лет) с воздействием препарата до 30 недель, частота понижения пролактина у пациентов женского пола составляла 28,0% (<3 нг/мл) и у пациентов мужского пола 53,3% (<2 нг/мл), соответственно.

Патологическое влечение к азартным играм и другие расстройства импульсного контроля:

У пациентов, получавших арипипразол, возникает патологическое влечение к азартным играм, импульсивным покупкам и перееданию или импульсивное влечение к еде (см. раздел «Меры предосторожности»).

Сообщение о подозреваемых побочных действиях.

Важное значение имеет сообщение о подозреваемых побочных действиях, возникших после авторизации лекарственного средства, поскольку оно позволяет осуществить постоянный мониторинг соотношения польза/риск. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных действиях через национальную систему отчетности по адресу www.rceth.by или заполнить форму на сайте www.rebpharma.by.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.

Меры предосторожности

При лечении нейролептиками улучшение клинического состояния пациента может занять от нескольких дней до нескольких недель. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением в течение всего этого периода.

Суицидальное поведение:

Склонность к суицидальному поведению характерна для пациентов с психозом и биполярным расстройством, а в некоторых случаях зафиксировано такое поведение после начала или смены лечения нейролептиками, включая лечение арипипразолом (см. раздел «Побочное действие»). Проводят тщательное наблюдение пациентов в группе высокого риска, которых необходимо лечить нейролептиками.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Арипипразол следует использовать с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (наличие в анамнезе инфаркта миокарда или ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности или нарушений проводимости), с цереброваскулярными заболеваниями, состояниями, которые приводят пациентов к гипотензии (обезвоживание, гиповолемия и лечение антигипертензивными лекарственными средствами) или к артериальной гипертензии, включая прогрессирующую или злокачественную.

Сообщалось о случаях венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при лечении нейролептиками. Так как пациенты, пролеченные нейролептиками, находятся в зоне риска по приобретению венозной тромбоэмболии (ВТЭ), поэтому должны быть предприняты соответствующие меры до и во время лечения арипипразолом.

Нарушение сердечной проводимости (удлинение интервала QT):

В клинических исследованиях арипипразола частота удлинения интервала QT была сопоставима с плацебо. Арипипразол следует использовать с осторожностью у пациентов с удлиненным интервалом QT в семейном анамнезе (см. раздел «Побочное действие»).

Поздняя дискинезия:

В клинических исследованиях, продолжительность один год и менее, сообщения о развитии дискинезии при применении арипипразола поступали нечасто. Если у пациентов при лечении арипипразолом появляются признаки и симптомы поздней дискинезии, то необходимо пересмотреть или отменить лекарственный препарат (см. раздел «Побочное действие»). Эти симптомы могут временно ухудшиться или могут появиться впервые после прекращения лечения.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС):

ЗНС является потенциально смертельным синдромом, связанным с приемом нейролептиков. В клинических исследованиях зафиксированы редкие случаи ЗНС во время лечения арипипразолом. Клиническими проявлениями ЗНС являются гиперпирексия, ригидность мышц, изменение психического состояния, признаки расстройства вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, потливость и нарушение ритма сердца). Дополнительные признаки могут быть следующие: повышенный уровень креатинфосфокиназы, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. Также было зафиксировано, что повышенный уровень креатинфосфокиназы и рабдомиолиз не всегда связаны с ЗНС. Если у пациента развиваются признаки и симптомы, указывающие на ЗНС, или необъяснимая высокая температура без дополнительных клинических проявлений ЗНС, прием нейролептиков, включая арипипразол, должен быть прекращен.

Судороги:

В клинических исследованиях во время лечения арипипразолом сообщалось о редких случаях судорог. Следовательно, арипипразол следует применять с осторожностью пациентам, у которых в анамнезе числится эпилепсия или чьи состояния сопровождаются судорогами (см. раздел «Побочное действие»).

Пациенты пожилого возраста с психозом на фоне слабоумия

Повышенная смертность:



В трех плацебо-контролируемых исследованиях (n = 938; средний возраст: 82,4 года; диапазон: от 56 до 99 лет) при лечении арипипразолом пожилых пациентов с психозами и болезнью Альцгеймера, пациенты, принимавшие арипипразол, имеют повышенный риск летального исхода, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. Уровень смертности у пациентов, получавших арипипразол, составил 3,5% по сравнению с пациентами, получавших 1,7% плацебо. Хотя причины смерти были разными, большинство смертей, по видимому, были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, с сердечной недостаточностью, внезапной смертью) или инфекционными заболеваниями (например, пневмония) (см. раздел «Побочное действие»).

Побочные реакции при цереброваскулярных заболеваниях:

В тех же исследованиях были зафиксированы цереброваскулярные побочные реакции (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включающие летальные исходы, у пациентов среднего возраста 84 года; возрастной диапазон 78 до 88 лет). В целом, у 1,3% пациентов, получавших арипипразол, зафиксировали цереброваскулярные побочные реакции по сравнению с 0,6% пациентов, получавших плацебо. Тем не менее, такая разница не является статистически значимой.

Однако в одном из этих исследований, в исследовании комбинированного препарата с фиксированной дозировкой, наблюдалась значительная дозозависимая связь между цереброваскулярными побочными реакциями и лекарственным средством (см. раздел «Побочное действие»).

Арипипразол не предназначен для лечения пациентов с психозом на фоне слабоумия.

Гипергликемия и сахарный диабет:

Гипергликемия, в некоторых случаях ее крайняя степень, связанная с кетоацидозом, или гиперосмолярной комой, или смертью, зафиксирована у пациентов, получавших атипичные нейролептики, в том числе арипипразол. Факторы риска, которые вызывают у пациента тяжелые осложнения, включая ожирение и генетическую предрасположенность к диабету. В клинических исследованиях с применением арипипразола не было выявлено никаких существенных различий в частоте побочных реакций, связанных с гипергликемией (включая диабет) или аномальной гликемией по сравнению с исследованиями, с применением плацебо. Точная оценка риска гипергликемии, связанная с применением арипипразола и других атипичных нейролептиков, не доступна для сравнения. Пациенты, получавшие какие-либо нейролептики, включая арипипразол, должны наблюдаться на наличие признаков и симптомов гипергликемии (такие как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), и также должны находиться под контролем пациенты с сахарным диабетом или с риском развития сахарного диабета для наблюдения за уровнем глюкозы (см. раздел «Побочное действие»).

Повышенная чувствительность:

Повышенная чувствительность характеризуется аллергическими реакциями, которые могут возникнуть при применении арипипразола (см. раздел «Побочное действие»).

Увеличение массы тела:

Увеличение массы тела обычно наблюдается у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством совместно с сопутствующими заболеваниями, применение нейролептиков способствует увеличению массы тела, плохому образу жизни и могут привести к серьезным осложнениям. Увеличение массы тела было зафиксировано у людей, принимавших арипипразол.

В группе риска находятся пациенты с диабетом в анамнезе, заболеванием щитовидной железы или аденомой гипофиза.

В клинических исследованиях не было выявлено, что применение арипипразола вызывает увеличение массы тела у взрослых (см. раздел «Фармакологические свойства»). Как было показано в клинических исследованиях у подростков подросткового возраста с биполярным расстройством, применение арипипразола в течение 4 недель, связано с увеличением массы тела. Увеличение массы тела у подростков с биполярным расстройством необходимо кон-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь.

тролировать. Если увеличение массы тела является клинически значимым, то режим дозирования необходимо пересмотреть (см. раздел «Побочное действие»).

Другие экстрапирамидные симптомы:

В педиатрических клинических исследованиях арипипразола наблюдались акатизия и паркинсонизм. При появлении других экстрапирамидных признаков и симптомов следует рассмотреть вопрос о снижении дозы и проведении тщательного медицинского контроля за пациентом.

Дисфагия:

Прием антипсихотических лекарственных средств, включая арипипразол, сопровождался нарушением моторики пищевода и аспирацией. Следует с осторожностью назначать арипипразол и другие активные вещества с антипсихотической активностью пациентам с риском развития аспирационной пневмонии.

Патологическая склонность к азартным играм и расстройство импульсного контроля:

Пациенты могут испытывать сильные порывы, например, к азартным играм и неспособность контролировать данный порыв во время применения арипипразола. Другие зафиксированные импульсы включают: повышенный сексуальный импульс, импульсивные покупки, передачу или навязчивое желание покушать, импульсивное поведение. Для тех, кто назначает лекарственные препараты, важно задавать вопросы пациентам или лицам, осуществляющим уход за ними, особенно о развитии новых порывов или сильных порывах к азартным играм, развитие сексуальных импульсов, импульсивных покупок, порывов к выпивке или импульсивному питанию, а также другие внезапные порывы при приеме арипипразола. Следует отметить, что расстройство импульсного контроля может быть связано с основными заболеваниями.

Однако некоторых случаях было зафиксировано прекращение данных импульсов при уменьшении дозы лекарственного средства или его отмене. Если вовремя не распознать данные импульсы, то расстройства импульсного контроля может нанести вред, как самому пациенту, так и окружающим. Необходимо снизить дозу лекарственного средства или отменить его, если у пациента появляется симптом расстройства импульсного контроля при приеме арипипразола (см. раздел «Побочное действие»).

Лактоза:

Лекарственное средство Арпира-Реб содержит в своем составе лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, общего дефицита лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не следует принимать данное лекарственное средство.

Пациенты с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью:

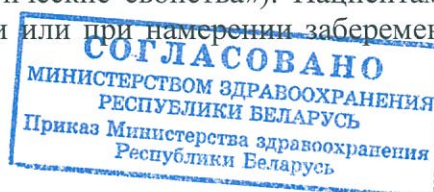
Несмотря на высокую частоту сопутствующих заболеваний при биполярном расстройстве I типа и СНВГ, данных по безопасности одновременного применения арипипразола и стимуляторов очень мало. Таким образом, необходимо проявлять крайнюю осторожность при совместном назначении этих препаратов.

Обмороки:

Арипипразол может вызывать сонливость, постуральную гипотензию, двигательную и сенсорную недееспособность, что может привести к обмороку. При лечении пациентов с повышенным риском обмороков следует соблюдать осторожность, и следует начинать лечение с более низкой дозы (например, для пожилых пациентов и пациентов с ослабленным иммунитетом (см. раздел «Способ применения и дозировка»)).

Беременность:

Адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований по безопасности арипипразола у беременных женщин не проводилось. Зафиксировали врожденные аномалии, однако, причинно-следственная связь с арипипразолом не может быть установлена. Исследования на животных не могли исключить потенциальное токсическое воздействие на внутриутробное развитие (см. раздел «Фармакологические свойства»). Пациентам необходимо сообщить своему врачу в случае беременности или при намерении забеременеть во время



лечения арипипразолом. Ввиду недостаточной информации по безопасности применения лекарственного средства, связанного с репродуктивными исследованиями на животных, оно не должно использоваться во время беременности, если ожидаемая польза не оправдывает потенциальный риск для плода. Новорожденные, подвергшиеся воздействию нейролептиков (включая арипипразол), в третьем триместре беременности, подвержены риску приобретения побочных реакций, включая экстрапирамидные и / или абстинентные симптомы, которые могут различаться по тяжести и продолжительности. Зафиксировали такие побочные реакции как: возбуждение, гипертония, гипотензия, тремор, сонливости, дыхательную недостаточность или нарушение пищевого поведения. Следовательно, новорождённых следует тщательно контролировать (см. раздел «Побочное действие»).

Грудное вскармливание:

Арипипразол и его метаболиты выделяются с грудным молоком. Необходимо принять решение о том, следует ли прекратить кормление грудью или прекратить / воздержаться от лечения арипипразолом, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для женщины.

Фертильность:

Арипипразол не снижал фертильность, основываясь на данных по исследованию репродуктивной токсичности.

Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами:

Арипипразол оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению автотранспортом и механизмами, ввиду появления побочных реакций со стороны нервной системы и зрения, например, седативный эффект, сонливость, обморок, ухудшение зрения, диплопия (см. раздел «Побочное действие»).

Передозировка

Симптомы:

В клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде сообщалось о случайной или преднамеренной острой передозировке от арипипразола у взрослых пациентов. Предполагаемые дозы достигали 1260 мг, без летальных исходов.

Потенциально важные с медицинской точки зрения признаки/симптомы: вялость, повышенное артериальное давление, сонливость, тахикардия, тошнота, рвота и диарея. Кроме того, сообщалось о случайной передозировке арипипразолом (до 195 мг) у детей, без летальных исходов.

Лечение:

Лечение передозировки должно быть связано с поддерживающей терапией, например, поддержание свободной проходимости дыхательных путей, обогащение кислородом и вентиляция, и лечение симптомов. Необходимо учитывать возможность участия в передозировке нескольких лекарственных средств. Таким образом, необходимо незамедлительно начать сердечно-сосудистый мониторинг и непрерывный ЭКГ-мониторинг для выявления возможной аритмии. После любой предполагаемой или подтвержденной передозировки арипипразолом, необходимо продолжать тщательное медицинское наблюдение и мониторинг до выздоровления пациента. Активированный уголь (50 г), назначенный через час после приема арипипразола, снижает C_{max} арипипразола примерно на 41% и AUC, примерно, на 51%, таким образом, предполагая, что активированный уголь может быть эффективным для лечения передозировки.

Не смотря на то, что нет информации о влиянии гемодиализа на лечение передозировки арипипразолом, гемодиализ вряд ли будет необходим при лечении передозировки, поскольку арипипразол тесно связан с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Поскольку арипипразол является антагонистом $\alpha 1$ -адренергических рецепторов, он обладает эффективностью усиливать действие некоторых гипотензивных лекарственных средств.



Необходимо соблюдать осторожность при приеме арипипразола совместно с алкоголем или другими лекарственными средствами, действующими на ЦНС, учитывая преимущественное воздействие арипипразола на ЦНС, а также вызывающими седативную реакцию (см. раздел «Побочное действие»).

Необходимо соблюдать осторожность при приеме арипипразола одновременно с другими лекарственными средствами, которые вызывают удлинение интервала QT или нарушение баланса электролитов.

Способность других лекарственных средств влиять на арипипразол

Фамотидин:

Блокатор выработки соляной кислоты в желудке, антагонист H₂-гистаминовых рецепторов снижает скорость абсорбции арипипразола, но данный эффект не считается клинически значимым. Арипипразол метаболизируется несколькими путями с участием ферментов CYP2D6 и CYP3A4, но не CYP1A. Таким образом, для курящих пациентов корректировка дозы не требуется.

Хинидин и другие ингибиторы фермента CYP2D6:

В клинических испытаниях на здоровых добровольцах сильный ингибитор CYP2D6 (хинидин) повышал AUC арипипразола на 107%, в то время как C_{max} оставалась неизменной. Показатели AUC и C_{max} дегидроарипипразола, активного метаболита, снижались на 32% и 47%, соответственно. При одновременном приеме арипипразола с хинидином, доза арипипразола должна снизиться практически наполовину от указанной дозы. Другие сильные ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, обладают сходными эффектами и, как следствие, таким же образом необходимо снижать дозу арипипразола.

Кетоконазол и другие ингибиторы фермента CYP3A4:

В клинических испытаниях на здоровых добровольцах сильный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол) повышал AUC арипипразола и C_{max} на 63% и 37%, соответственно. Показатели AUC и C_{max} дегидроарипипразола увеличились на 77% и 43%, соответственно.

При плохой метаболической активности фермента CYP2D6 одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению уровня концентрации арипипразола в плазме крови по сравнению концентрацией, при хорошей метаболической активности CYP2D6. При одновременном применении кетоконазола или других сильных ингибиторов CYP3A4 с арипипразолом, потенциальная польза для пациента должны превышать потенциальный риск.

При одновременном применении кетоконазола с арипипразолом, доза арипипразола должна быть снижена почти наполовину от указанной дозы.

Другие сильные ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, должны иметь одинаковое действие и необходимо применять одинаковое снижение дозы (см. раздел «Способ применения и дозировка»). После отмены ингибиторов CYP2D6 или CYP3A4, дозу арипипразола необходимо увеличить до начального уровня, который был в сопутствующей терапии.

При одновременном назначении слабых ингибиторах CYP3A4 (дилтиазем) и CYP2D6 (эсциталопрам) с арипипразолом, может наблюдаться незначительное повышение концентрации арипипразола.

Карбамазепин и другие индукторы фермента CYP3A4:

При одновременном применении карбамазепина, сильного индуктора CYP3A4, и арипипразола у пациентов с шизофренией или шизоаффективными расстройствами, геометрические средние показатели C_{max} и AUC для арипипразола составляли менее 68% и 73%, соответственно, по сравнению с показателями, где применяли только арипипразол (30 мг). Также, для дегидроарипипразола, геометрические средние показатели C_{max} и AUC после совместного применения дегидроарипипразола с карбамазепином составили менее 69% и 71%, соответственно, по сравнению с показателями, где применяли только арипипразол. Дозу арипипразола необходимо удвоить при одновременном введении арипипразола с карбамазепином. При одновременном применении арипипразола с другими индукторами CYP3A4 (таки-

ми как: рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренц, невирапин и зверобой) ожидают одинакового воздействия и необходимо применить одинаковое увеличение дозы. После отмены приема сильных индукторов СYP3A4, дозировку арипипразола необходимо сократить до рекомендуемой дозы.

Вальпроат и литий:

При одновременном применении вальпроата или лития с арипипразолом, клинически значимого изменения в концентрациях арипипразола не наблюдалось, таким образом, делать корректировку дозы при одновременном введении вальпроата или лития с арипипразолом нет необходимости.

Способность арипипразола влиять на другие лекарственные препараты:

В клинических исследованиях дозы арипипразола от 10-30 мг/день не оказали существенного влияния на метаболизм субстратов фермента СYP2D6 (соотношение декстрометорфан/3-метоксиморфинан), СYP2C9 (варфарин), СYP2C19 (омепразол) и СYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, в исследованиях *in vitro* не было выявлено способности арипипразол и де-гидроарипипразол изменять метаболизм, опосредованный ферментом СYP1A2. Таким образом, способность арипипразола клинически значимо влиять на другие лекарственные средства посредством этих ферментами, является маловероятной.

При одновременном приеме арипипразола с вальпроатом, литием или ламотриджином, клинически значимого изменения в концентрациях вальпроата, лития или ламотриджина не было выявлено.

Серотониновый синдром

Сообщалось о случаях серотонинового синдрома у пациентов, принимающих арипипразол, возможные признаки и симптомы данного заболевания, которые могут возникнуть, особенно в случаях одновременного применения с другими серотониновыми лекарственными средствами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина / ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/ИОЗСН) или с лекарственными средствами, которые увеличивают концентрацию арипипразола (см. раздел «Побочное действие»).

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 3 года от даты производства. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Упаковка

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки алюминиевой и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, www.rebpharma.by.

