

ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению лекарственного средства

9314 - 2019

Арипразол  
(Ariprazol)



**Общая характеристика.**

МНН: Aripiprazole.

*Лекарственная форма:* таблетки.

*Таблетки по 10 мг:* таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с плоской поверхностью, с риской и фаской.

*Таблетки по 15 мг:* таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с плоской поверхностью, с фаской.

**Состав лекарственного средства.**

1 таблетка содержит арипипразола 10 мг или 15 мг;

*действующее вещество:* арипипразол;

*вспомогательные вещества:* гидроксипропилметилцеллюлоза; кроскармеллоза натрия, тип А; лактоза моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; кислота лимонная моногидрат; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат.

**Форма выпуска.**

Таблетки.

**Код классификации лекарственного средства.**

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A X12.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Механизм действия.

Предполагается, что эффективность арипипразола при шизофрении и биполярном расстройстве типа I обусловлена сочетанием частичного агонизма в отношении D2-дофаминовых рецепторов и 5-HT<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов, а также антагонизма в отношении 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновых рецепторов. Известно, что в экспериментальных исследованиях на животных арипипразол проявлял антагонизм в отношении дофаминергической гиперактивности и агонистические свойства в отношении дофаминергической гипоактивности. Арипипразол обладает высокой аффинностью связывания *in vitro* в отношении D2 и D3-дофаминовых рецепторов, 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновых рецепторов, а также умеренной аффинностью в отношении D4-дофаминовых рецепторов, 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>7</sub>-серотониновых рецепторов, альфа-1-адренергических рецепторов и H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. Арипипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием заметной аффинности к мускариновым рецепторам. Взаимодействие арипипразола с рецепторами, отличными от подтипов дофамина и серотонина, может объяснять некоторые другие клинические эффекты арипипразола.

При назначении арипипразола здоровым испытуемым один раз в сутки в течение двух недель в дозировке от 0,5 до 30 мг, лекарственное средство дозо-зависимо снижало уровень

9314 - 2019

связывания  $^{11}\text{C}$ -раклоприда, являющегося лигандом D2/D3-дофаминовых рецепторов, с хвостатым ядром и скорлупой, что определялось методом позитронно-эмиссионной томографии.

#### Клиническая эффективность и безопасность:

##### Взрослые

##### Шизофрения:

В трех коротких (от 4 до 6 недель) плацебо-контролируемых исследованиях с участием 1228 взрослых пациентов с шизофренией с положительными и отрицательными симптомами, на фоне приема арипипразола отмечалось статистически значимое более выраженное улучшение психиатрических симптомов по сравнению с плацебо.

У взрослых пациентов, на которых терапия подействовала в начале лечения, арипипразол эффективен для поддержания клинического улучшения во время последующего лечения. В контролируемом исследовании, где лекарственным средством контроля выступал галоперидол, количество пациентов, ответивших на терапию и продолжающих реагировать на нее на 52-й неделе, было сходно в обеих группах (77% в группе арипипразола и 73% в группе галоперидола). Общий показатель завершения исследования был значительно выше у пациентов, принимающих арипипразол (43%), по сравнению с пациентами, принимавшими галоперидол (30%). Фактические баллы по оценочным шкалам, включая PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов) и оценочную шкалу депрессии Монтгомери-Асберга, использовавшиеся в качестве вторичных конечных точек, продемонстрировали значительное улучшение по сравнению с галоперидолом.

В 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов со стабилизировавшейся хронической шизофренией арипипразол значительно эффективнее снижал частоту рецидивов: 34% в группе арипипразола и 57% - в группе плацебо.

##### Увеличение массы тела:

В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого увеличения массы тела, вызванного приемом арипипразола. В 26-недельном контролируемом (лекарственное средство контроля - оланзапин) двойном слепом многонациональном исследовании шизофрении, которое включало 314 пациентов и использовало увеличение массы тела в качестве первичной конечной точки, значительно меньше пациентов набрали не менее 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% от поддающихся оценке пациентов), по сравнению с оланзапином (N= 45, или 33% от поддающихся оценке пациентов).

##### Липидные показатели:

В объединенном анализе липидных показателей, полученных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях взрослых пациентов, не было выявлено клинически значимого изменения в концентрации общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности, индуцированного арипипразолом.

##### Пролактин:

Содержание пролактина определяли в ходе всех исследований всех доз арипипразола (n = 28,242). Частота гиперпролактинемии или повышенного уровня пролактина в сыворотке

9314 - 2019

крови у пациентов, получавших арипипразол (0,3%) была сходной с частотой, наблюдавшейся в группе плацебо (0,2%). У пациентов, получавших арипипразол, среднее время до начала развития таких изменений составляло 42 дня, а их средняя продолжительность - 34 дня.

Частота гипопролактинемии или пониженного уровня пролактина в сыворотке крови у пациентов, получавших арипипразол, составляла 0.4%, а у пациентов в группе плацебо - 0.02%. У пациентов, получавших арипипразол, среднее время до начала развития таких изменений составляло 30 дней, а их средняя продолжительность - 194 дня.

*Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа:*

В двух 3-недельных плацебо-контролируемых исследованиях монотерапии с коррекцией дозы с участием пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства I типа, была продемонстрирована более высокая эффективность арипипразола по сравнению с плацебо. Эффективность определялась по снижению выраженности маниакальных симптомов за 3 недели лечения. В данные исследования включали пациентов с наличием и отсутствием психотических симптомов, а также при наличии и отсутствии быстроциклического течения.

В одном 3-недельном плацебо-контролируемом исследовании монотерапии с фиксированной дозой с участием пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства I типа, арипипразол не продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с плацебо.

В двух 12-недельных исследованиях монотерапии (одно исследование являлось плацебо-контролируемым, а другое - с активным контролем) с участием пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства I типа при наличии или отсутствии психотических симптомов, арипипразол продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с плацебо на третьей неделе, и сохранение эффекта, сопоставимое с литием или галоперидолом, на 12 неделе. Количество пациентов с манией, у которых арипипразол вызвал ремиссию симптомов, было сопоставимо с количеством пациентов, получавших литий или галоперидол на 12 неделе.

В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства I типа при наличии или отсутствии психотических симптомов, 2-недельная монотерапия литием или вальпроатом в терапевтических дозах была частично неэффективной. Однако введение арипипразола в качестве дополнительной терапии привело к эффективному снижению маниакальных симптомов, по сравнению с монотерапией литием или вальпроатом.

В 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании с 74-недельным продолжением участвовали пациенты с маниакальным расстройством, которые до рандомизации достигли ремиссии во время фазы стабилизации при приеме арипипразола. В данном исследовании арипипразол превзошел плацебо по частоте предотвращения рецидивов биполярного расстройства (в основном мании), но не смог превзойти плацебо по предотвращению рецидивов депрессии.

В 52-недельном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами при биполярном расстройстве типа I, находившихся в состоянии длительной ремиссии (общее количество баллов по шкале Янга (Y-MRS) и шкале Монтгомери-Асберга (MADRS)  $\leq 12$ ), добавление арипипразола (10 мг/сутки и 30 мг/сутки) к литию или вальпроату в течение 12 недель дало лучшие результаты, по сравнению с добавлением арипипразола к плацебо, с предотвращением риска рецидива биполярных

9314 - 2019

эпизодов на 46% (относительный риск ОР - 0,54) и со снижением риска рецидива маниакальных эпизодов на 65% (ОР - 0,35). Однако эта комбинация не превосходила эффект плацебо по предотвращению рецидива депрессии. Добавление арипипразола превосходило плацебо по вторичной точке исследования - количеству баллов по шкале оценки общего клинического впечатления для тяжести заболевания при биполярном расстройстве (CGI-BP).

В ходе этого открытого исследования пациенты были разделены на группы, получавшие монотерапию литием или вальпроатом, с целью выявления пациентов, частично не реагирующих на терапию. Пациентов стабилизировали в течение как минимум 12 недель, добавляя арипипразол к тем же стабилизаторам настроения. Стабилизированные пациенты были рандомизированы для продолжения терапии теми же стабилизаторами настроения с добавлением арипипразола или плацебо двойным слепым методом. В фазе рандомизации участвовало 4 подгруппы: арипипразол + литий; арипипразол + вальпроат; плацебо + литий; плацебо + вальпроат.

Частота рецидивов любого изменения настроения определялась по методу Каплана-Майера и составляла: 16% в группе арипипразол + литий и 18% в группе арипипразол + вальпроат, по сравнению с 45% в группе плацебо + литий и 19% в группе плацебо + вальпроат.

#### Дети и подростки:

##### Шизофрения у подростков:

В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 302 пациента подросткового возраста (13-17 лет) с шизофренией с положительными и отрицательными симптомами, на фоне приема арипипразола отмечалось статистически значимое более выраженное улучшение психиатрических симптомов по сравнению с плацебо.

В субанализе пациентов подросткового возраста (от 15 до 17 лет), составляющих 74% от общего количества включенной в исследование популяции, сохранение эффекта наблюдалось в течение 26-недельного открытого продолженного исследования.

В рандомизированном двойном слепом исследовании (продолжительностью от 60 до 89 недель) с контролем плацебо у 146 подростков с шизофренией в возрасте от 13 до 17 лет наблюдалось статистически значимое различие в частоте рецидивов психотических симптомов в группе, получавшей арипипразол (19,39%), по сравнению с группой плацебо (37,50%). Во всей популяции точечная оценка соотношения рисков составляла 0,461 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,242-0,879). При анализе подгрупп точечная оценка соотношения рисков была 0,495 у пациентов в возрасте 13-14 лет и 0,454 у пациентов в возрасте 15-17 лет. Однако следует отметить, что определение точечной оценки соотношения рисков в группе более молодых пациентов было неточным из-за небольшого количества участников в этой группе (арипипразол - 29 пациентов, плацебо - 12 пациентов), а ДИ для такой оценки (0,151 - 1,628) не позволяет сделать выводы о наличии терапевтического эффекта. Напротив, значение 95% ДИ для соотношения рисков у пациентов старшего возраста (арипипразол - 69 пациентов, плацебо - 36 пациентов) составило 0,242 - 0,879, на основании чего можно было сделать вывод об эффективности лечения в данной возрастной группе.

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

Эффект арипипразола изучался в 30-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 296 детей и подростков (10-17 лет) с маниакальными или смешанными эпизодами

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

с наличием или отсутствием психотических симптомов в соответствии с критериями DSM-IV для биполярного расстройства типа I, с количеством баллов в исходном состоянии по шкале Янга (Y-MRS)  $\geq 20$ . Среди пациентов, включенных в первичный анализ эффективности, у 139 имелся коморбидный диагноз СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности).

По сравнению с исходным состоянием, арипипразол был более эффективен, чем плацебо на 4-й и 12-й неделях по общему количеству баллов шкале Y-MRS. В ретроспективном post-hoc анализе улучшение состояния пациентов, по сравнению с плацебо, было более выраженным у больных с коморбидным диагнозом СДВГ, по сравнению с группой без СДВГ, где результаты не отличались от плацебо. Эффекта предотвращения рецидивов выявлено не было.

У пациентов, получавших дозу 30 мг, наиболее частыми связанными с терапией побочными эффектами были: экстрапирамидные расстройства (28,3%), сонливость (27,3%), головная боль (23,2%) и тошнота (14,1%). Среднее увеличение массы тела в течение 30-недельного периода лечения составляло 2,9 кг, по сравнению с 0,98 кг у пациентов, получавших плацебо.

*Раздражительность при аутизме у педиатрических пациентов (см. раздел Способ применения и дозировка):*

Эффективность арипипразола изучалась у детей и подростков в возрасте 6-17 лет в двух 8-недельных, плацебо-контролируемых исследованиях [одно - с изменяемыми дозами (2-15 мг/сутки), другое - с фиксированными дозами (5, 10 и 15 мг/сутки)], а также в 52-недельном открытом исследовании. Во всех исследованиях дозирование начинали с 2 мг/сутки, к концу первой недели повышали до 5 мг/сутки, затем каждую неделю повышали по 5 мг/сутки до достижения целевой дозы. Более 75% пациентов были младше 13 лет. Арипипразол был статистически значимо более эффективен, по сравнению с плацебо, по шкале аберрантного поведения (Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Однако, клиническая значимость этих результатов не определена. Побочные эффекты включали увеличение массы тела и изменения уровня пролактина. Исследование по долгосрочной безопасности лекарственного средства было ограничено 52 неделями. По результатам объединенных клинических исследований частота снижения уровня пролактина у девочек ( $< 3$  нг/мл) и у мальчиков ( $< 2$  нг/мл), получавших арипипразол, соответственно составляла 27/46 (58,7%) и 258/298 (86,6%), соответственно. В плацебо-контролируемых исследованиях среднее увеличение массы тела составляло 0,4 кг для плацебо и 1,6 кг в группе пациентов, получавших арипипразол.

Эффект арипипразола в качестве поддерживающей терапии изучался в плацебо-контролируемом, долгосрочном клиническом исследовании. После 13-26-недельной стабилизации с назначением помощью арипипразола (2-15 мг/сутки) пациенты со стабильной реакцией на лечение в течение последующих 16 недель получали поддерживающую терапию арипипразолом или были переведены на плацебо. Частота рецидивов к концу 16 недели, определяемая методом Каплана-Майера, составляла 35% в группе, продолжавшей лечение арипипразолом и 52% в группе плацебо. Относительный риск рецидива (арипипразол/плацебо) на протяжении 16 недель был 0,57 (различие статистически не значимо). Среднее увеличение массы тела после периода стабилизации (до 26-й недели) у пациентов, получавших арипипразол, составляло 3,2 кг с последующим увеличением массы тела в период поддерживающей терапии (16 недель) еще на 2,2 кг для

9314 - 2019

группы арипипразола, в сравнении с 0,6 кг в группе плацебо. Экстрапирамидные симптомы, обычно наблюдаемые в фазе стабилизации, развивались у 17% пациентов, а тремор - у 6,5% пациентов.

*Тики при болезни Туретта у детей и подростков (см. раздел Способ применения и дозировка):*

Эффективность арипипразола изучали в рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 8 недель у детей и подростков с болезнью Туретта (группа арипипразола: n = 99, группа плацебо: n = 44). В исследовании назначали фиксированные дозы арипипразола на основании массы тела ребенка, в диапазоне от 5 до 20 мг/сутки, с начальной дозой 2 мг. У пациентов в возрасте 7-17 лет среднее число баллов по общей шкале тяжести тика (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS)) в исходном состоянии составляло 30 баллов. К 8-й неделе в группе, получавшей арипипразол в низких дозах (5 мг или 10 мг), улучшение по сравнению с исходным состоянием по шкале TTS-YGTSS составляло 13,35, а в группе, получавшей высокие дозы арипипразола (10 мг или 20 мг) - 16,94, по сравнению с группой плацебо, где улучшение составляло 7,09.

Эффективность арипипразола у детей и подростков в возрасте 6-18 лет с болезнью Туретта (группа арипипразола: n = 32, группа плацебо n = 29) изучалась в 10-недельном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с изменяемыми дозами в интервале 2-20 мг/сутки, с начальной дозой 2 мг/сутки (проводилось в Южной Корее). В исходном состоянии среднее количество баллов по шкале TTS-YGTSS составляло 29. К 10-й неделе в группе, получавшей арипипразол, улучшение по сравнению с исходным состоянием по шкале TTS-YGTSS составляло 14,97, а в группе плацебо - 9,62.

Ни в одном из этих краткосрочных исследований не было установлено клинической эффективности с точки зрения эффекта лечения в сравнении с выраженным эффектом плацебо, а также в связи с неоднозначностью психосоциальной функции. Данные долгосрочных исследований эффективности и безопасности арипипразола в лечении данного заболевания отсутствуют.

Европейская Комиссия по медицинским препаратам выдала разрешение об отсрочке представления данных клинических исследований оригинального лекарственного средства, содержащего арипипразол, у детей различных возрастных групп, страдающих шизофренией или биполярным расстройством.

#### Фармакокинетика.

##### Всасывание.

Арипипразол хорошо всасывается, его максимальная концентрация в плазме достигается через 3-5 часов после приема. Арипипразол подвергается минимальному пресистемному метаболизму. Абсолютная биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 87 %. Прием пищи с высоким содержанием жиров не влияет на фармакокинетику арипипразола.

##### Распределение.

Арипипразол хорошо распределяется в тканях организма. Приблизительный объем распределения составляет 4,9 л/кг, что указывает на значительное экстраваскулярное распределение. При приеме в терапевтических дозах арипипразол и дегидроарипипразол более чем на 99 % связываются с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Биотрансформация.

9314 - 2019  
Арипипразол в значительной степени метаболизируется в печени, в основном путем дегидрирования, гидроксирования и N-деалкилирования. В условиях *in vitro* ферменты CYP3A4 и CYP2D6 отвечают за дегидрирование и гидроксирование арипипразола, а N-деалкилирование катализирует фермент CYP3A4. Арипипразол является основным веществом лекарственного средства, которое попадает в системный кровоток. В равновесном состоянии дегидроарипипразол – активный метаболит арипипразола – составляет около 40 % от AUC арипипразола в плазме.

Выведение.

Средний период полувыведения арипипразола составляет около 75 часов у лиц с активным метаболизмом CYP2D6 и около 146 часов у лиц со слабым метаболизмом CYP2D6.

Общий клиренс арипипразола равен 0,7 мл/мин/кг, в основном за счет выведения печенью. После однократного перорального введения <sup>14</sup>C-меченого арипипразола примерно 27 % выводилось с мочой и примерно 60 % – с калом. Менее 1 % арипипразола в неизменном виде выводилось с мочой, примерно 18 % неизменного арипипразола – с калом.

Дети.

Фармакокинетика арипипразола и дегидроарипипразола у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет была аналогична фармакокинетике у взрослых после поправки на разницу в массе тела.

Фармакокинетика у особых групп пациентов.Пациенты пожилого возраста.

Отличия в фармакокинетике арипипразола у здоровых добровольцев пожилого возраста и более молодых испытуемых отсутствуют. Также не наблюдается заметного влияния возраста на анализ популяционной фармакокинетики у пациентов, страдающих шизофренией.

Пол.

Отличия между фармакокинетикой арипипразола у здоровых мужчин и женщин отсутствуют. Также не наблюдается заметного влияния пола на анализ популяционной фармакокинетики у пациентов, страдающих шизофренией.

Курение.

Фармакокинетическая оценка популяции не выявила клинически значимого влияния курения на фармакокинетику арипипразола.

Этническая принадлежность.

Фармакокинетическая оценка популяции не выявила клинически значимого влияния этнических различий на фармакокинетику арипипразола.

Нарушение функции почек.

Было выявлено, что фармакокинетические характеристики арипипразола и дегидроарипипразола сходны у пациентов с тяжелым заболеванием почек и у молодых здоровых испытуемых.

Нарушение функции печени.

Исследование единичного введения у пациентов с различными степенями цирроза (классы А, В и С по Child-Pugh) не выявило значительного влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику арипипразола и дегидроарипипразола. Однако в исследовании

участвовало всего три пациента с циррозом класса С, что недостаточно для выводов о метаболической способности.

#### **Доклинические исследования безопасности**

Доклинические данные безопасности продемонстрировали отсутствие особой опасности для человека. Такой вывод был сделан на основании стандартных исследований токсичности при повторном введении, генотоксичности, онкогенности, репродуктивной токсичности и на основании фармакологических исследований безопасности.

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/сутки (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/сутки (в 10 раз превышающие среднее равновесное значение AUC при максимальных рекомендуемых для человека дозах). Наивысшая неонкогенная экспозиция у крыс в 7 раз превышала экспозицию человека при рекомендуемых дозах.

Дополнительно был выявлен холелитиаз, являющийся следствием осаждения сульфатных конъюгатов гидроксиметаболитов арипипразола в желчи обезьян после повторных пероральных введений лекарственного средства в дозе 25-125 мг/кг/сутки (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/м<sup>2</sup>). Тем не менее, концентрации сульфатных конъюгатов гидроксипипразола в желчи человека при самых высоких предложенных дозах (30 мг в сутки) 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 основе 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 назначении доз, сходных с дозами, оказывающими неблагоприятное воздействие на внутриутробное развитие.



9314 - 2019

**Показания к применению.**

Арипипразол показан для лечения шизофрении у взрослых и подростков в возрасте от 15 лет и старше.

Арипипразол показан для лечения умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа, а также для предотвращения возникновения новых маниакальных эпизодов у взрослых, которые ранее перенесли маниакальные эпизоды и которые поддаются лечению арипипразолом (см. раздел *Фармакологические свойства*).

Арипипразол показан для лечения умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа у подростков в возрасте от 13 лет и старше. Продолжительность терапии в этом случае не должна превышать 12 недель (см. раздел *Фармакологические свойства*).

**Способ применения и дозировка.**

При необходимости приема лекарственного средства Арипразол в дозировке 5 мг предусмотрена возможность деления таблетки 10 мг на две равные части по риске.

**Взрослые.**

*Шизофрения:* рекомендованная начальная доза лекарственного средства Арипразол составляет 10 или 15 мг/сутки, поддерживающая доза составляет 15 мг/сутки. Эту дозу принимают 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Лекарственное средство Арипразол эффективно в диапазоне доз от 10 до 30 мг/сутки. Повышения эффективности при приеме доз, превышающих суточную дозу 15 мг, продемонстрировано не было, хотя у отдельных пациентов лучший эффект достигается при назначении более высоких доз.

Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

*Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа:* рекомендованная начальная доза лекарственного средства Арипразол составляет 15 мг. Эту дозу принимают 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Лекарственное средство можно назначать в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения. Для отдельных пациентов может быть эффективно повышение дозы. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

*Предотвращение рецидивов маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа:* для предотвращения рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, принимающих арипипразол в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения, следует продолжать прием лекарственного средства в той же дозе. Исходя из клинического состояния пациента, возможна коррекция суточной дозы, в том числе ее снижение.

**Дети и подростки.**

*Шизофрения у подростков в возрасте от 15 лет и старше:*

Рекомендуемая доза лекарственного средства Арипразол составляет 10 мг/сутки и назначается один раз в сутки независимо от приема пищи. Лечение следует начинать с дозы 2 мг (следует использовать раствор для приема внутрь, содержащий арипипразол в концентрации 1 мг/мл) в течение 2 дней, после чего дозу титруют до 5 мг на протяжении еще двух дней до достижения рекомендуемой суточной дозы 10 мг. Когда это целесообразно, можно последовательно увеличивать дозу на 5 мг, при этом не следует

превышать максимальную суточную дозу, равную 30 мг (см. раздел **Фармакологические свойства**).

Арипразол эффективен в дозах от 10 до 30 мг/сутки. При назначении лекарственного средства в дозах, превышающих 10 мг в сутки, не было выявлено увеличения эффективности применения у подростков. Однако у отдельных пациентов лучший эффект достигается при назначении более высоких доз.

Арипразол не рекомендуется использовать у пациентов младше 15 лет вследствие недостаточного количества данных по безопасности и эффективности лекарственного средства (см. разделы **Нежелательные реакции** и **Фармакологические свойства**).

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

Рекомендуемая доза лекарственного средства Арипразол составляет 10 мг/сутки и назначается один раз в сутки независимо от приема пищи. Лечение следует начинать с дозы 2 мг (следует использовать раствор для приема внутрь, содержащий арипипразол в концентрации 1 мг/мл) в течение 2 дней, после чего дозу титруют до 5 мг на протяжении еще двух 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 10 мг в сутки, не было выявлено увеличения эффективности применения у подростков, а при дозе 30 мг/сутки наблюдалось выраженное увеличение частоты возникновения тяжелых побочных реакций, включая реакции, связанные с экстрапирамидными расстройствами, сонливость, утомляемость и увеличение массы тела (см. раздел **Нежелательные реакции**). Поэтому дозы, превышающие 10 мг/сутки, должны назначаться только в исключительных случаях под тщательным медицинским наблюдением (см. разделы **Меры предосторожности**, **Нежелательные реакции** и **Фармакологические свойства**). У более молодых пациентов повышается риск развития побочных реакций, связанных с приемом арипипразола. Прием Арипразола не рекомендуется пациентам младше 13 лет (см. разделы **Нежелательные реакции** и **Фармакологические свойства**).

*Повышенная раздражительность при аутизме:*

Эффективность и безопасность арипипразола у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Имеющиеся данные представлены в разделе **Фармакологические свойства**, но рекомендации по дозированию отсутствуют.

*Тикозные расстройства, ассоциированные с синдромом Туретта:*

Эффективность и безопасность арипипразола у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет не установлена. Имеющиеся данные представлены в разделе **Фармакологические свойства**, но рекомендации по дозированию отсутствуют.

Особые группы пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени: пациентам со слабой или умеренной степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Для предоставления рекомендаций пациентам с тяжелым нарушением функции печени существующих данных недостаточно. Подбор дозы таким пациентам следует осуществлять с осторожностью.

9314 - 2019

Пациентам с тяжелым нарушением функции печени максимальную суточную дозу 30 мг следует применять с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек: пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста: эффективность лекарственного средства Арипразол в лечении шизофрении и биполярного расстройства I типа у пациентов в возрасте от 65 лет и старше не установлена. Учитывая повышенную чувствительность этой популяции пациентов, следует рассмотреть целесообразность применения более низких начальных доз лекарственного средства Арипразол, если этого требуют другие клинические факторы.

Пол: коррекция дозы в зависимости от пола пациента не требуется.

Курение: учитывая схему метаболизма арипипразола, курящим пациентам коррекция дозы не требуется.

Коррекция дозы вследствие лекарственных взаимодействий: в случае одновременного назначения сильных ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6 с арипипразолом дозу арипипразола следует снизить. Если из схемы комбинированного лечения исключается ингибитор CYP3A4 или CYP2D6, дозу арипипразола следует увеличить.

В случае одновременного назначения сильных индукторов CYP3A4 с арипипразолом дозу арипипразола следует увеличить. Если из схемы комбинированного лечения исключается индуктор CYP3A4, дозу арипипразола следует снизить до рекомендованной.

#### **Способ применения:**

Лекарственное средство Арипразол предназначено для приема внутрь независимо от приема пищи.

#### **Нежелательные реакции.**

Общие данные по профилю безопасности:

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями были акатизия и тошнота. Каждая из этих реакций наблюдалась более чем у 3% пациентов, принимающих пероральные формы арипипразола.

#### Таблица побочных реакций:

Список побочных реакций, наблюдавшихся при применении арипипразола, приведен в таблице ниже. В таблицу внесены побочные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований, а также побочные реакции, о которых сообщалось в пост-регистрационный период.

Побочные реакции перечислены по классам органов и систем с указанием их частоты: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ), очень редкие ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). В каждой группе частота проявления нежелательных реакций представлена в порядке убывания серьезности реакции.

Частота побочных реакций, о которых сообщалось в пост-регистрационный период, не может быть оценена, так как эти реакции зафиксированы в ходе спонтанного репортирования. В связи с этим для таких побочных реакций указано: «частота неизвестна».

	Частые	Нечастые	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции (анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая распухание и отек языка, отек лица, зуд, крапивница);
Нарушения со стороны эндокринной системы		Гиперпролактинемия	Диабетическая гиперосмолярная кома Диабетический кетоацидоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания:	Сахарный диабет	Гипергликемия	Гипонатриемия Анорексия
Нарушения психики	Бессонница Беспокойство Возбуждение	Депрессия Гиперсексуальность	Попытки суицида, суицидальные мысли, самоубийства (см. раздел <i>Меры предосторожности</i> ), Патологическая склонность к азартным играм Расстройства контроля импульсного поведения Компульсивное переедание Компульсивные покупки Пориомания Агрессия Возбужденность Нервозность
Нарушения со стороны нервной системы	Акатизия Экстрапирамидные расстройства Тремор Головная боль Седативное действие Сонливость Головокружение	Поздняя дискинезия Дистония	Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) Большой эпилептический припадок Серотониновый синдром Нарушение речи
Нарушения со стороны органа зрения	Размытость поля зрения	Диплопия	Окулогирный криз
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	Внезапная смерть Пируэтная желудочковая тахикардия

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

			Желудочковая аритмия Остановка сердца Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов		Ортостатическая гипотензия	Венозная тромбоземболия (включая эмболию легочных артерий и тромбоз глубоких вен) Гипертензия Синкопе/обморок
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Икота	Аспирационная пневмония Ларингоспазм Орофарингеальный спазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор Диспепсия Тошнота Повышенная выработка слюны Рвота		Панкреатит Дисфагия Диарея Ощущение дискомфорта в животе Ощущение дискомфорта в желудке
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Печеночная недостаточность Гепатит Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Сыпь Фотосенсибилизация Алопеция Повышенное потоотделение
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной тканей			Рабдомиолиз Миалгия Ригидность мышц
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Недержание мочи Задержка мочеиспускания
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния			Синдром отмены препарата у новорожденных (см. раздел « <i>Применение в период беременности или кормления грудью</i> »)
Нарушения со стороны половых			Приапизм

органов и молочной железы			9314 - 2019
Общие расстройства и реакции в месте введения	Усталость		Нарушение температурной регуляции (гипотермия, пирексия) Боль в грудной клетке Периферические отеки
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований			Снижение массы тела Увеличение массы тела Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) Повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) Повышение уровня щелочной фосфатазы Удлинение интервала QT Повышение уровня глюкозы крови Повышение уровня гликозилированного гемоглобина Колебания уровня глюкозы крови Повышение уровня креатининфосфокиназы

Описание избранных побочных реакций

Взрослые.

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

*Шизофрения:* в 52-недельном контролируемом клиническом исследовании у пациентов, получавших арипипразол, частота развития ЭПС, включая паркинсонизм, акатизию, дистонию и дискинезию в целом была ниже (25,8%) по сравнению с пациентами, принимавшими галоперидол (57,3%). В 26-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании частота ЭПС составила 19% для пациентов, принимавших арипипразол и 13,1% для пациентов, принимавших плацебо. В другом 26-недельном контролируемом клиническом исследовании частота возникновения ЭПС составила 14,8% для пациентов, которым была назначена терапия арипипразолом, и 15,1% для пациентов, получавших оланзапин.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

9314 - 2019

*Маниакальные эпизоды на фоне биполярного расстройства I типа:* в 12-недельном контролируемом клиническом 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% у пациентов, получавших арипипразол, и 17,6% у пациентов, получавших препараты лития. В 26-недельной поддерживающей фазе плацебо-контролируемого исследования частота ЭПС составила 18,2% у пациентов, принимавших арипипразол, и 15,7% у пациентов, принимавших плацебо.

#### *Акатизия*

В плацебо-контролируемых исследованиях частота развития акатизии у пациентов с биполярным расстройством составила 12,1% при лечении арипипразолом и 3,2% в группе плацебо. У пациентов, страдающих шизофренией, частота акатизии составила 6,2% при приеме арипипразола и 3,0% в группе плацебо.

#### *Дистония*

Эффект класса лекарственных средств: у восприимчивых пациентов в течение первых нескольких дней лечения могут возникать симптомы дистонии, длительные аномальные сокращения групп мышц. Симптомы дистонии включают: спазмы мышц шеи, иногда прогрессирующие до сжатия горла, трудности при глотании и дыхании и/или высовывание языка. Описанные симптомы могут проявляться при приеме низких доз данного лекарственного средства, но они чаще встречаются и тяжелее протекают при назначении более высоких доз антипсихотических лекарственных средств первого поколения. Повышенный риск развития острой дистонии наблюдается у пациентов мужского пола и в более молодых возрастных группах.

#### *Пролактин*

В клинических исследованиях по зарегистрированным показаниям и в течение пост-регистрационного периода сообщалось как о повышении, так и о снижении содержания пролактина в сыворотке крови по сравнению с его исходным уровнем.

#### *Лабораторные показатели*

Сравнение лабораторных параметров (включая липидный спектр) у пациентов, получавших арипипразол и плацебо, не выявило потенциально клинически значимых различий. Увеличение содержания креатинфосфокиназы (КФК), в большинстве случаев проходящее и бессимптомное, наблюдалось у 3,5% пациентов, принимавших арипипразол, в группе плацебо этот показатель составил 2,0%.

#### *Дети и подростки*

##### *Шизофрения у подростков в возрасте от 15 лет и старше:*

В краткосрочном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 302 пациентов подросткового возраста (13-17 лет) с шизофренией, частота и характер

нежелательных реакций были сходны с таковыми у взрослых пациентов, за исключением перечисленных ниже случаев, которые при приеме арипипразола чаще наблюдались у подростков по сравнению со взрослыми пациентами (и чаще, чем при назначении плацебо). К данным случаям относятся: сонливость/седативное действие и экстрапирамидные расстройства (отмечались очень часто,  $\geq 1/10$ ), а также сухость во рту, повышенный аппетит, ортостатическая гипотензия (отмечались часто,  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Профиль безопасности лекарственного средства, определенный в 26-недельном открытом исследовании был сходен с профилем безопасности, определенным в краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании.

Профиль безопасности, определенный в долгосрочном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, также был аналогичным, за исключением следующих часто встречающихся ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) побочных реакций, которые чаще наблюдались у детей и подростков, по сравнению с группой, получавшей плацебо: снижение массы тела, повышение уровня инсулина в крови, аритмия и лейкопения.

В объединенной группе подростков с шизофренией в возрасте 13-17 лет с длительности экспозиции лекарственному средству до 2 лет, частота снижения уровня пролактина у девочек ( $< 3$  нг/мл) и у мальчиков ( $< 2$  нг/мл) составляла 29,5% и 48,3%, соответственно.

У подростков с шизофренией в возрасте 13-17 лет, получавших от 5 до 30 мг арипипразола в течение периода времени до 72 месяцев, частота снижения уровня пролактина у девочек ( $< 3$  нг/мл) и у мальчиков ( $< 2$  нг/мл) составляла 25,6% и 45,0%, соответственно.

В двух долгосрочных клинических исследованиях с участием подростков (в возрасте 13-17 лет) с шизофренией и биполярным расстройством, получавших арипипразол, частота снижения уровня пролактина у девочек ( $< 3$  нг/мл) и у мальчиков ( $< 2$  нг/мл) составляла 37,0% и 59,4%, соответственно

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

Частота и характер нежелательных реакций у подростков с биполярным расстройством типа I были сходны с таковыми у взрослых пациентов, за исключением следующих побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ) - сонливость (23,0%), экстрапирамидные расстройства (18,4%), акатизия (16,0%) и усталость (11,8%); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) - боль в верхней части живота, повышенная частота сердечных сокращений, увеличение массы тела, повышение аппетита, подергивание мышц и дискинезия.

Следующие побочные реакции, возможно, являются дозозависимыми: экстрапирамидные расстройства (частота развития при приеме арипипразола в дозе 10 мг – 9,1%, в дозе 30 мг – 28,8%, при приеме плацебо – 1,7%); акатизия (частота развития при приеме арипипразола в дозе 10 мг – 12,1%, в дозе 30 мг – 20,3%, при приеме плацебо – 1,7%).

Средние значения изменения массы тела у подростков с биполярным расстройством типа I на 12-й и 30-й неделе лечения арипипразолом составляли 2,4 кг и 5,8 кг, а для плацебо – 0,2 кг и 2,3 кг, соответственно.

У педиатрических пациентов сонливость и усталость наблюдались более часто при биполярном расстройстве, чем при шизофрении.



9314 - 2019

У педиатрических пациентов в возрасте 10-17 лет при экспозиции лекарственному средству до 30 недель частота снижения уровня пролактина у девочек (< 3 нг/мл) и у мальчиков (< 2 нг/мл) составляла 28,0% и 53,3%, соответственно

*Патологическая склонность к азартным играм и иные расстройства контроля импульсного поведения*

Пациенты, принимающие арипипразол, могут испытывать патологическую склонность к азартным играм, повышение сексуального влечения (гиперсексуальность), склонность к компульсивным покупкам и компульсивному перееданию (см. раздел *Меры предосторожности*).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные средства, включая сообщения о неэффективности лекарственных средств, выявленным на территории государства (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к арипипразолу или любому из вспомогательных веществ данного лекарственного средства.

***Передозировка.***

Признаки и симптомы передозировки

В клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде сообщалось о случайной или намеренной передозировке арипипразолом (без других лекарственных средств) взрослых пациентов. При этом дозы достигали 1260 мг, летальных исходов зарегистрировано не было. Выявленными потенциально важными с медицинской точки зрения признаками и симптомами были летаргия, повышение артериального давления, сонливость, тахикардия, тошнота, рвота и диарея. Кроме того, были получены сообщения о случайной передозировке арипипразолом (в дозе до 195 мг) у детей, без летальных исходов. Выявленными потенциально важными с медицинской точки зрения признаками симптомами были сонливость, преходящая потеря сознания и экстрапирамидные симптомы.

Лечение передозировки

Лечение передозировки должно включать поддерживающую терапию, поддержание адекватной проходимости дыхательных путей, оксигенацию и вентиляцию, а также контроль симптомов. Следует учитывать возможность передозировки несколькими лекарственными средствами. Исходя из этого, необходимо незамедлительно обеспечить контроль состояния сердечно-сосудистой системы, который должен включать постоянный мониторинг ЭКГ для выявления возможных аритмий.

9314 - 2019

При любой подтвержденной или подозреваемой передозировке арипипразолом необходимы тщательное медицинское наблюдение и контроль за состоянием пациента до полного устранения последствий передозировки.

Активированный уголь (50 г), применявшийся через 1 час после приема арипипразола, снижал показатель  $C_{\max}$  арипипразола примерно на 41 %, а показатель AUC – примерно на 51 %, что указывает на возможную эффективность активированного угля в лечении передозировки.

#### Применение гемодиализа

Хотя информация о влиянии гемодиализа на лечение передозировки арипипразолом отсутствует, маловероятно, что гемодиализ окажется эффективным в лечении передозировки, поскольку арипипразол в значительной степени связывается с белками плазмы крови.

#### *Меры предосторожности.*

На фоне приема антипсихотических средств улучшение клинического состояния пациента может занять от нескольких дней до нескольких недель. В этот период следует вести тщательное наблюдение за состоянием пациентов.

Склонность к суициду: суицидальное поведение характерно для пациентов с психическими заболеваниями и аффективными расстройствами и в некоторых случаях оно наблюдалось вскоре после начала применения антипсихотических средств или при смене антипсихотического лечения, включая лечение арипипразолом. Лечение антипсихотическими средствами должно сопровождаться тщательным наблюдением за пациентами, относящимися к группе повышенного риска.

Сердечно-сосудистые заболевания: арипипразол следует назначать с осторожностью пациентам, в анамнезе которых присутствуют сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда или ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность или нарушение проводимости), цереброваскулярные нарушения, состояния, вызывающие склонность пациентов в гипотензии (обезвоживание, гиповолемия, прием антигипертензивных лекарственных средств) или гипертензии, включая прогрессирующую или злокачественную гипертензию.

При приеме антипсихотических лекарственных средств наблюдались случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

Поскольку у пациентов, принимающих антипсихотические лекарственные средства, часто наблюдаются приобретенные факторы риска ВТЭ, перед началом лечения арипипразолом и во время терапии следует выявить все возможные факторы риска ВТЭ и принять профилактические меры.

Удлинение интервала QT: в клинических исследованиях арипипразола частота случаев удлинения интервала QT была сопоставима с плацебо. Как и другие антипсихотические лекарственные средства, арипипразол следует с осторожностью применять у пациентов, в семейном анамнезе которых есть случаи удлинения интервала QT (см. раздел *Нежелательные реакции*).

9314 - 2019

Поздняя дискинезия: в клинических исследованиях продолжительностью один год или менее сообщения о развитии дискинезии при применении арипипразола поступали нечасто. В случае появления симптомов поздней дискинезии у пациента, принимающего арипипразол, следует рассмотреть целесообразность снижения дозы лекарственного средства или прекращения лечения. Указанные симптомы могут временно ухудшиться или даже возникнуть впервые после прекращения лечения.

Другие экстрапирамидные симптомы: в педиатрических клинических исследованиях арипипразола наблюдались акатизия и паркинсонизм. В случае появления признаков других экстрапирамидных симптомов следует рассмотреть возможность снижения дозы и проводить тщательный клинический мониторинг состояния пациента.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС): ЗНС представляет собой комплекс симптомов, связанный с приемом антипсихотических лекарственных средств, который потенциально может привести к летальному исходу. В клинических исследованиях арипипразола ЗНС отмечался редко.

Клиническими проявлениями ЗНС являются гиперпирексия (крайне высокая температура тела), мышечная ригидность, измененный психический статус и признаки расстройства вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение и нарушение сердечного ритма). Дополнительные признаки могут включать повышение уровня креатинфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Однако наблюдались отдельные случаи повышения уровня креатинфосфокиназы и рабдомиолиза, не связанные с ЗНС. В случае появления у пациента симптомов ЗНС или наблюдения необъяснимого повышения температуры тела без дополнительных клинических проявлений ЗНС прием всех антипсихотических лекарственных средств, в том числе арипипразола, необходимо прекратить.

Судороги: при применении арипипразола в клинических исследованиях наблюдались нечастые случаи возникновения судорог. Поэтому арипипразол следует с осторожностью назначать пациентам с эпилепсией в анамнезе или с заболеваниями, сопровождающимися судорогами.

Пациенты пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией.

Повышенная смертность: в трех плацебо-контролируемых исследованиях (n= 938; средний возраст: 82,4 года, возрастной диапазон: 56-99 лет) арипипразола у пожилых пациентов с психозами при болезни Альцгеймера, риск смерти повышался у больных, принимавших арипипразол, по сравнению с группой плацебо. Уровень смертности в группе пациентов, получавших арипипразол, составил 3,5% по сравнению с 1,7% в группе плацебо. Несмотря на то, что причины летальных исходов различались, чаще всего смерть наступала вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть) либо вследствие инфекции (например, пневмония), (см. раздел **Нежелательные реакции**).

Цереброваскулярные нежелательные реакции: в тех же клинических исследованиях сообщалось о развитии цереброваскулярных нежелательных реакций (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), в том числе со смертельным исходом. Средний возраст пациентов составлял 84 года, возрастной диапазон: 78-88 лет. В целом, в данных

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

9314 - 2019

исследованиях цереброваскулярные нежелательные реакции развились у 1,3% пациентов, принимавших арипипразол, по сравнению с 0,6% пациентов из группы плацебо. Данная разница не была статистически достоверной. Тем не менее, в одном из этих исследований (исследование с фиксированной дозой), у пациентов, принимавших арипипразол, наблюдалась значительная дозозависимая связь между возникновением цереброваскулярных нежелательных реакций и приемом лекарственного средства (см. раздел *Нежелательные реакции*).

Арипипразол не предназначен для лечения психозов, связанных с деменцией.

Гипергликемия и сахарный диабет: гипергликемия, в некоторых случаях выраженная и связанная с кетоацидозом или гиперосмолярной комой, в т. ч. с летальным исходом, была отмечена у пациентов, принимавших антипсихотические лекарственные средства, в том числе арипипразол. Факторы риска, которые могут приводить к развитию тяжелых осложнений, включают ожирение и наличие диабета в семейном анамнезе. В клинических исследованиях арипипразола не было выявлено значительных различий в частоте развития нежелательных реакций, связанных с гипергликемией (включая диабет), или регистрации патологического уровня сахара в крови по сравнению с плацебо. У пациентов, принимавших арипипразол и другие атипичные антипсихотические средства, отсутствует точная сравнительная оценка риска развития нежелательных реакций, связанных с гипергликемией. Поэтому невозможно провести прямые сравнения. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, принимающих любые антипсихотические лекарственные средства, включая арипипразол, своевременно выявляя симптомы гипергликемии (такие как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость).

Состояние пациентов с сахарным диабетом или наличием факторов риска развития сахарного диабета необходимо регулярно контролировать на предмет повышения уровня глюкозы (см. раздел *Нежелательные реакции*).

Гиперчувствительность: как и в случае применения других лекарственных средств, при применении арипипразола могут развиваться реакции гиперчувствительности, проявляющиеся симптомами аллергии.

Увеличение массы тела: у пациентов с шизофренией и биполярными маниакальными расстройствами часто наблюдается увеличение массы тела вследствие коморбидности, применения антипсихотических средств, вызывающих повышение массы тела, а также отсутствия здорового образа жизни. Все это может приводить к серьезным осложнениям. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях увеличения массы тела у пациентов, принимавших арипипразол. Как правило, такие случаи возникали у пациентов со значительными факторами риска, такими как диабет, заболевания щитовидной железы или аденома гипофиза в анамнезе.

В клинических исследованиях у взрослых пациентов не было выявлено клинически значимого увеличения массы тела, вызванного приемом арипипразола (см. раздел *Фармакологические свойства*). В клинических исследованиях у подростков с манией при биполярном расстройстве увеличение массы тела наблюдалось после 4 недель лечения арипипразолом. Следует контролировать массу тела у пациентов подросткового возраста с манией при биполярном расстройстве. При клинически значимом увеличении массы тела следует рассмотреть вопрос о снижении дозы (см. раздел *Нежелательные реакции*).

9314 - 2019

Дисфагия: антипсихотические лекарственные средства, включая арипипразол, могут вызывать нарушения моторики пищевода и аспирацию содержимого желудка. Арипипразол и другие антипсихотические лекарственные средства следует с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском развития аспирационной пневмонии.

Патологическая склонность к азартным играм и иные расстройства контроля импульсного поведения: пациенты, принимающие арипипразол, могут испытывать патологические склонности, в частности, к азартным играм, трудно поддающиеся контролю. Иные патологические склонности могут включать: повышение сексуального влечения, компульсивные покупки, компульсивное переедание, а также другие импульсивные и компульсивные расстройства. Лечащему врачу следует подробно расспрашивать пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о случаях развития патологической склонности к азартным играм, повышению сексуального влечения, компульсивных покупок, компульсивного переедания, а также об иных расстройствах, наблюдаемых при приеме арипипразола. Следует отметить, что расстройства контроля импульсного поведения могут ассоциироваться с течением основного заболевания, однако, в ряде случаев сообщалось об исчезновении симптомов расстройств при снижении дозы принимаемого лекарственного средства либо его отмене. Расстройства контроля импульсного поведения могут нанести вред пациенту и окружающим его людям, если их вовремя не диагностировать. В случае развития у пациента подобных расстройств при приеме арипипразола следует рассмотреть вопрос о снижении дозы либо прекращении приема лекарственного средства. (см. раздел *Нежелательные реакции*).

Лактоза: лекарственное средство Арипразол содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не следует принимать данное лекарственное средство.

Пациенты с сопутствующим заболеванием СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности): несмотря на высокую частоту коморбидности биполярных расстройства типа I и СДВГ, существуют лишь очень ограниченные данные по безопасности одновременного применения арипипразола и стимулянтов, поэтому при одновременном назначении этих лекарственных средств следует соблюдать чрезвычайную осторожность.

Падения: При приеме арипипразола у пациентов могут наблюдаться сонливость, постуральная гипотензия, моторная и сенсорная неустойчивость, что может приводить к падениям. Следует соблюдать осторожность при назначении лекарственного средства пациентам, относящимся к группе повышенного риска (например, пациенты пожилого возраста, истощенные, ослабленные пациенты; см. раздел *Способ применения и дозировка*), начальная доза при этом может быть снижена.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

Беременность.

Адекватные контролируемые исследования арипипразола с участием беременных женщин не проводились. Поступали сообщения о врожденных аномалиях, однако наличие причинно-следственной связи развития данных аномалий с приемом арипипразола

9314 - 2019

установлено не было. В ходе исследований на животных не исключалась возможность токсического воздействия на внутриутробное развитие. Пациентам следует сообщать врачу о наступлении беременности или при планировании беременности во время лечения арипипразолом. С учетом того, что информация о безопасности применения арипипразола в период беременности у человека недостаточна, а результаты исследований на животных неоднозначны, данное лекарственное средство не следует применять у беременных, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза терапии у беременной женщины несомненно превышает потенциальный риск для плода.

У новорожденных, чьи матери принимали антипсихотические лекарственные средства (включая арипипразол) в третьем триместре беременности, существует риск возникновения нежелательных реакций, таких как экстрапирамидные симптомы и/или синдром отмены, тяжесть и продолжительность которых после родов может варьировать. Известно о случаях развития ажитации, повышения или снижения мышечного тонуса, тремора, сонливости, респираторного дистресса или проблем с кормлением. Таким образом, необходимо тщательно наблюдать за состоянием таких новорожденных.

#### Грудное вскармливание.

Арипипразол (метаболиты арипипразола) выделяется с грудным молоком. При принятии решения о прекращении грудного вскармливания либо об отмене/приостановке приема арипипразола следует сопоставить пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

#### Влияние на фертильность.

По данным исследований репродуктивной токсичности, арипипразол не оказывает отрицательного влияния на фертильность.

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

Лекарственное средство Арипипразол, как и другие антипсихотические лекарственные средства, имеет слабое либо умеренное влияние на способность управлять автотранспортом вследствие побочных реакций со стороны нервной системы и органов зрения (таких как седативное действие, сонливость, синкопе/обморок, размытость поля зрения, диплопия - см. раздел **Нежелательные реакции**).

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами.***

Поскольку арипипразол является антагонистом  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов, он может усиливать эффект некоторых антигипертензивных лекарственных средств.

Учитывая то, что арипипразол воздействует на центральную нервную систему, следует соблюдать осторожность при назначении арипипразола в комбинации с другими лекарственными средствами, влияющими на ЦНС, в связи с возможными перекрестными нежелательными реакциями, такими как седативное действие.

Также необходимо отказаться от употребления алкоголя во время терапии арипипразолом. Следует с осторожностью применять арипипразол в сочетании с другими лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT или нарушают электролитный баланс.

#### Потенциальное влияние других лекарственных средств на действие арипипразола.

9314 - 2019

Ингибитор секреции соляной кислоты, антагонист  $H_2$ -гистаминовых рецепторов фамотидин снижает скорость всасывания арипипразола, однако этот эффект не считается клинически значимым.

Арипипразол метаболизируется несколькими путями при участии ферментов CYP2D6 и CYP3A4, но не ферментов CYP1A. Таким образом, курящим пациентам корректировать дозу лекарственного средства не нужно.

*Хинидин и другие ингибиторы CYP2D6.*

В клиническом исследовании на здоровых добровольцах сильный ингибитор фермента CYP2D6 (хинидин) повышал AUC арипипразола на 107%, в то время как  $C_{max}$  оставалась неизменной. Значения AUC и  $C_{max}$  дегидроарипипразола, активного метаболита арипипразола, снижались на 32% и 47%, соответственно. При одновременном приеме хинидина с арипипразолом дозу последнего следует уменьшать приблизительно наполовину. Другие сильные ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, вероятно, оказывают аналогичное действие, поэтому снижение дозы арипипразола в случае одновременного применения должно быть аналогичным.

*Кетоконазол и другие ингибиторы CYP3A4.*

В клиническом исследовании на здоровых добровольцах сильный ингибитор фермента CYP3A4 (кетоконазол) повышал AUC и  $C_{max}$  арипипразола на 63% и 37%, соответственно. Значения AUC и  $C_{max}$  дегидроарипипразола, увеличивались на 77% и 43%, соответственно. При плохой метаболической активности фермента CYP2D6 совместный прием сильных ингибиторов CYP3A4 может привести к увеличению концентрации арипипразола в плазме крови по сравнению с концентрацией, достигаемой при хорошей метаболической активности CYP2D6.

При необходимости совместного применения кетоконазола или других сильных ингибиторов CYP3A4 с арипипразолом потенциальная польза должна превышать возможные риски для пациента. В случае одновременного назначения арипипразола и кетоконазола дозу арипипразола необходимо снизить примерно наполовину. Предполагается, что другие сильные ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, обладают сходными эффектами, а значит, требуется аналогичное снижение дозы арипипразола.

После прекращения приема ингибиторов CYP2D6 или CYP3A4 дозу арипипразола необходимо повысить до уровня, применявшегося перед началом комбинированной терапии.

При одновременном назначении слабых ингибиторов CYP3A4 (дилтиазем) или CYP2D6 (эсциталопрам) может наблюдаться незначительное повышение концентрации арипипразола

*Карбамазепин и другие индукторы фермента CYP3A4.*

После одновременного назначения карбамазепина, являющегося сильным индуктором CYP3A4, с арипипразолом, средние геометрические значения  $C_{max}$  и AUC арипипразола по сравнению с монотерапией арипипразолом (30 мг), снизились на 68% и 73%, соответственно. Подобным образом, при одновременном применении карбамазепина с дегидроарипипразолом, средние геометрические значения  $C_{max}$  и AUC последнего уменьшились на 69% и 71%, соответственно, по сравнению с монотерапией арипипразолом.

9314 - 2019

При одновременном назначении карбамазепина с арипипразолом, дозу арипипразола следует увеличить в два раза. Предполагается, что другие сильные индукторы CYP3A4 (такие, как рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренз, невирапин и зверобой) оказывают аналогичное действие, поэтому требуется соответствующее повышение дозы арипипразола. После прекращения приема сильных индукторов CYP3A4 дозу арипипразола следует снизить до рекомендованной.

*Вальпроат и литий.*

При одновременном приеме вальпроата или лития с арипипразолом клинически значимых изменений концентрации арипипразола отмечено не было.

Способность арипипразола влиять на действие других лекарственных средств.

В клинических исследованиях арипипразол в дозе 10-30 мг/сутки не оказывал значительного влияния на метаболизм субстратов фермента CYP2D6 (соотношение декстрометорфан/3 метоксиморфинана), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол), и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, в исследованиях *in vitro* не было выявлено способности арипипразола и дегидроарипипразола влиять на метаболические пути, опосредованные ферментом CYP1A2. Таким образом, способность арипипразола клинически значимо влиять на другие лекарственные средства посредством этих ферментов, является маловероятной.

В случае одновременного приема арипипразола с вальпроатом, литием или ламотриджином клинически значимых изменений концентраций вальпроата, лития или ламотриджина отмечено не было.

*Серотониновый синдром.*

У пациентов, принимавших арипипразол, наблюдались случаи возникновения серотонинового синдрома; особенно при одновременном применении арипипразола с другими серотонинергическими лекарственными средствами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/СИОЗСН), или с лекарственными средствами, повышающими концентрацию арипипразола в крови (см. раздел *Нежелательные реакции*).

**Условия хранения и срок годности.**

*Срок годности* – 3 года.

Не использовать данное лекарственное средство после окончания срока годности, указанного на упаковке.

*Условия хранения.* Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 25 °С.

**Условия отпуска.**

По рецепту.

**Упаковка.**

По 10 таблеток в блистере. По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.



**Владелец регистрационного удостоверения.**  
ООО «Асино Украина».  
бул. В.Гавела, 8, г. Киев, 03124, Украина.

**Производитель.**  
ООО «Фарма Старт».  
бул. В.Гавела, 8, г. Киев, 03124, Украина.

**Адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

**на территории Республики Армения:**

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Армения  
ул. Адонц 6/1, 54, 0014, г. Ереван, Республика Армения  
тел. + 374 60 67 01 70  
e-mail: [Safety\\_BY@acino.swiss](mailto:Safety_BY@acino.swiss)

**на территории Республики Беларусь:**

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь  
пр-т Победителей, 104-20, 220062, г. Минск, Республика Беларусь  
тел. + 375 (17) 319-91-41; + 375 (29) 700-65-90; факс + 375 (17) 319-91-40  
e-mail: [Safety\\_BY@acino.swiss](mailto:Safety_BY@acino.swiss)

**на территории Грузии:**

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Грузии  
ул. К.Марджанишвили 5 / ул. Д.Узнадзе 16-18, 0102, г. Тбилиси, Грузия  
тел. + 995 32 220 69 42  
e-mail: [Safety\\_BY@acino.swiss](mailto:Safety_BY@acino.swiss)

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь