

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

арілентал

(ARILENTAL)

Склад:

діюча речовина: aripiprazole;

1 таблетка містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 101); лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; целюлоза мікрокристалічна (тип 102); магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Арілентал, таблетки, по 10 мг, № 7 у блістері, по 1 блістеру або по 4 блістери у пачці: таблетки білого кольору, капсулоподібні двоопуклі, з гравіруванням «10» з одного боку та «ZL» з іншого;

Арілентал, таблетки, по 15 мг, № 7 у блістері, по 1 блістеру або по 4 блістери у пачці: таблетки білого кольору, круглі двоопуклі, з гравіруванням «15» з одного боку та «ZL» з іншого.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Психолептичні засоби. Антипсихотичні засоби. Інші антипсихотичні засоби. Арипіпразол.

Код АТХ N05A X12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Антипсихотичний препарат (нейролептик). Припускають, що терапевтична дія арипіпразолу при шизофренії та біполярному розладі I типу зумовлена поєднанням часткової агоністичної активності відносно D₂-дофамінових і 5HT_{1A}-серотонінових рецепторів і антагоністичною активністю щодо 5HT_{2A}-серотонінових рецепторів.

Арипіпразол має високу афінність *in vitro* до D₂- і D₃-дофамінових рецепторів, 5HT_{1A}- і 5HT_{2A}-серотонінових рецепторів і помірну афінність до D₄-дофамінових, 5HT_{2C}- і 5HT₇-серотонінових, α₁-адренорецепторів і гістамінових H₁-рецепторів. Арипіпразол характеризується також помірною афінністю до ділянок зворотного захоплення серотоніну і відсутністю афінності до мускаринових рецепторів.

Взаємодія з іншими рецепторами, крім підтипів дофаміну і серотоніну, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу.

В експериментальних дослідженнях на тваринах арипіпразол проявляв антагонізм відносно допамінергічної гіперактивності і агонізм відносно допамінергічної гіпоактивності.

Арипіпразол в дозах від 0,5 до 30 мг 1 раз на добу у здорових добровольців протягом 2 тижнів показав дозозалежне зниження зв'язування ¹¹C-раклоприду, ліганда D₂/D₃-рецепторів, з хвостатим ядром і лущиною, відповідно до даних позитронно-емісійної томографії.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після прийому всередину арипіпразол швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). C_{max} у плазмі крові досягається через 3-5 годин. Арипіпразол зазнає мінімального пресистемного метаболізму. Абсолютна біодоступність – 87%. Прийом жирної їжі не впливає на фармакокінетику арипіпразолу.

Розподіл і метаболізм

Арипіпразол інтенсивно розподіляється у тканинах, уявний об'єм розподілу (Vd) становить 4,9 л/кг, що вказує на великий екстраваскулярний розподіл. При терапевтичній концентрації більше 99 % арипіпразолу і дегідроарипіпразол зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбуміном.

Інтенсивно метаболізується у печінці трьома способами: дегідруванням, гідроксильованням і N-дезалкілюванням. *In vitro* дегідрування і гідроксильовання арипіпразолу відбувається під дією ізоферментів CYP3A4 і CYP2D6, а N-дезалкілювання – CYP3A4.

Активність Аріленталу головним чином зумовлена наявністю незміненого арипіпразолу, що знаходиться у системному кровотоці.

У рівноважному стані AUC дегідроарипіпразолу у плазмі крові становить близько 40 % AUC арипіпразолу.

Виведення

Середній період напіввиведення (T_{1/2}) арипіпразолу становить близько 75 годин при високій метаболізуючій активності CYP2D6 і приблизно 146 годин при низькій метаболізуючій активності CYP2D6.

Після одноразового прийому міченого ¹⁴C арипіпразолу приблизно 27 % і 60 % радіоактивності визначається в сечі і калі відповідно. Менше 1 % незміненого арипіпразолу визначається в сечі і приблизно 18 % прийнятої дози у незміненому вигляді виводиться з калом. Загальний кліренс арипіпразолу становить 0,7 мл/хв/кг, головним чином за рахунок виведення печінкою.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Діти

Фармакокінетика арипіпразолу і дегідроарипіпразолу у пацієнтів віком від 10 до 17 років була аналогічною такій у дорослих після корегування за різницею у масі тіла.

Пацієнти літнього віку

Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових добровольців літнього віку і молодших пацієнтів відсутні. Відсутні видимі відмінності у фармакокінетиці серед різних вікових груп пацієнтів із шизофренією.

Стать

Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових чоловіків і жінок відсутні. Також не виявлено впливу статі на фармакокінетику арипіпразолу у пацієнтів із шизофренією.

Куріння

Фармакокінетична оцінка популяції не виявила клінічно значущого впливу, пов'язаного з курінням, на фармакокінетику арипіпразолу.

Раса

Фармакокінетична оцінка популяції не виявила клінічно значущих, пов'язаних із расою відмінностей у фармакокінетиці арипіпразолу.

Порушення функції нирок

Було виявлено, що фармакокінетичні характеристики арипіпразолу і дегідроарипіпразолу однакові як у пацієнтів із тяжкими захворюваннями нирок, так і у молодих здорових добровольців.

Порушення функції печінки

У дослідженнях у пацієнтів із цирозом печінки різного ступеня (класи А, В і С за Чайлдом–П'ю) після одноразового прийому арипіпразолу не виявлено істотного впливу порушення функції печінки на фармакокінетику арипіпразолу і дегідроарипіпразолу. У зв'язку з браком даних неможливо зробити остаточні висновки про метаболічну активність у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (клас С за Чайлдом–П'ю).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування шизофренії у дорослих.

Лікування маніакальних епізодів середнього та тяжкого ступеня при біполярному розладі І типу, а також для профілактики розвитку нових маніакальних епізодів у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та які відповідали на лікування арипіпразолом.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до арипіпразолу та до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Внаслідок антагонізму до α_1 -адренергічних рецепторів арипіпразол може посилювати ефект деяких антигіпертензивних препаратів.

Оскільки арипіпразол впливає на центральну нервову систему (ЦНС), слід дотримуватись обережності у разі одночасного прийому алкоголю або препаратів, що впливають на ЦНС, у зв'язку з можливими перехресними небажаними реакціями, наприклад седацією (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід з обережністю застосовувати арипіпразол у поєднанні з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT або порушують електролітний баланс.

Потенційний вплив інших лікарських засобів на дію арипіпразолу.

Не виявлено значущого впливу блокатора H_2 -гістамінових рецепторів фамотидину, що спричиняє значне пригнічення секреції соляної кислоти у шлунку, на фармакокінетику арипіпразолу, незважаючи на зниження швидкості всмоктування арипіпразолу.

Відомі різні шляхи метаболізму арипіпразолу, у тому числі з участю ферментів CYP2D6 і CYP3A4, але не ферментів CYP1A. Таким чином, курцям корегувати дозу не потрібно.

Хінідин та інші інгібітори CYP2D6.

У здорових добровольців потужні інгібітори CYP2D6 (хінідин) підвищували AUC арипіпразолу на 107 %, при цьому C_{max} залишалася незміненою. AUC і C_{max} дегідроарипіпразолу, активного метаболіту, знижувалися на 32 % і 47 % відповідно. У зв'язку з цим необхідно зменшувати дозу Аріленталу приблизно в два рази при призначенні його з хінідином. Інші потужні інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин і пароксетин, імовірно, чинять аналогічний вплив, отже, необхідне подібне зниження дози.

Кетоконазол та інші інгібітори CYP3A4.

При дослідженнях у здорових добровольців потужний інгібітор CYP3A4 (кетоконазол) підвищував AUC і C_{max} арипіпразолу на 63 % і 37 % відповідно. AUC і C_{max} дегідроарипіпразолу збільшувалися на 77 % і 43 % відповідно. В осіб зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 може призвести до появи більш високих концентрацій арипіпразолу у плазмі крові порівняно з такими у пацієнтів з активним метаболізмом CYP2D6.

У разі необхідності одночасного застосування кетоконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 з арипіпразолом потенційні переваги повинні перевищувати можливі ризики для пацієнта. У разі одночасного призначення арипіпразолу та кетоконазолу дозу арипіпразолу потрібно зменшити приблизно наполовину. Інші потужні інгібітори CYP3A4, такі як ітраконазол та інгібітори протеази ВІЛ, теоретично можуть давати такі ж ефекти, отже, потрібно відповідно знижувати дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Після припинення прийому інгібітору CYP2D6 або CYP3A4 дозу арипіпразолу потрібно підвищити до рівня, що застосовувався до початку супутнього лікування.

Можливе незначне підвищення концентрацій арипіпразолу у плазмі у разі одночасного застосування слабких інгібіторів CYP3A4 (наприклад дилтіазему) або CYP2D6 (есциталопраму).

Карбамазепін та інші індуктори CYP3A4.

Прийом 30 мг арипіпразолу разом з карбамазепіном, потужним індуктором CYP3A4, супроводжувався зниженням на 68 % і 73 % максимальної концентрації у плазмі крові ($C_{\max}$) і площі під кривою «концентрація-час» (AUC) арипіпразолу відповідно і зниженням на 69 % і 71 % $C_{\max}$ і AUC його активного метаболіту дегідроарипіпразолу відповідно порівняно з відповідними показниками монотерапії арипіпразолом.

Дозу арипіпразолу потрібно подвоїти у разі його одночасного прийому з карбамазепіном. Сумісне застосування арипіпразолу та інших потужних індукторів CYP3A4 (такі як рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренз, невірапін і звиробій звичайний) теоретично мають аналогічний вплив, тому необхідне відповідне підвищення дози. Після припинення прийому потужних індукторів CYP3A4 дозу арипіпразолу слід зменшити до рекомендованої.

Вальпроат та літій.

При одночасному прийомі літію або вальпроату з арипіпразолом жодних клінічно значущих змін у концентраціях арипіпразолу не помічали, тому корекція дози не потрібна.

Потенційний вплив арипіпразолу на дію інших лікарських засобів.

Арипіпразол у дозах 10–30 мг на добу значуще не впливав на метаболізм субстратів CYP2D6 (співвідношення декстрометорфану/3-метоксиморфіну), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) і CYP3A4 (декстрометорфан). Крім того, арипіпразол і його основний метаболіт дегідроарипіпразол не змінював метаболізму з участю ферменту CYP1A2 *in vitro*. Малоймовірний клінічно значущий вплив арипіпразолу на лікарські засоби, що метаболізуються з участю цих ферментів.

У разі одночасного прийому арипіпразолу з вальпроатом, літієм або ламотриджином не було відзначено клінічно значущих змін концентрацій вальпроату, літію або ламотриджину.

Серотоніновий синдром.

У пацієнтів, які приймали арипіпразол, спостерігалися випадки серотонінового синдрому; особливо у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними препаратами, такими як СИЗС (селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну), або з лікарськими засобами, які підвищують концентрацію арипіпразолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливості застосування.

При антипсихотичному лікуванні досягнення поліпшення клінічного стану пацієнта може зайняти від декількох днів до декількох тижнів. У цей період слід вести ретельний нагляд за станом пацієнтів.

Суїцид

Поява суїцидальної поведінки притаманна пацієнтам з психотичними розладами і порушеннями настрою та в деяких випадках спостерігалася невдовзі після початку застосування антипсихотичного лікування, включаючи лікування арипіпразолом (див. розділ «Побічні реакції»). Антипсихотичне лікування має супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, які належать до групи підвищеного ризику.

Пізня дискінезія

Рідко повідомляли про симптоми пізньої дискінезії у пацієнтів, які приймали арипіпразол протягом періоду до одного року. У разі появи симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, який приймає арипіпразол, слід розглянути доцільність зниження дози препарату або припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Зазначені симптоми можуть тимчасово загостритися або навіть виникнути після припинення лікування.

Інші екстрапірамідні симптоми.

При застосуванні арипіпразолу у дітей спостерігалися акатизія і паркінсонізм. У разі появи ознак інших екстрапірамідних симптомів слід розглянути можливість зниження дози та вести ретельний клінічний контроль за станом пацієнта.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС).

ЗНС являє собою комплекс симптомів, пов'язаний із застосуванням антипсихотичних лікарських засобів, який потенційно може мати летальний наслідок. У клінічних дослідженнях арипіпразолу випадки розвитку ЗНС були рідкісними. Цей синдром має наступні клінічні прояви: гіперпірексія (вкрай висока температура тіла), м'язова ригідність, змінений психічний статус і ознаки розладу вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс або артеріальний тиск, тахікардія, посилене потовиділення і серцеві аритмії). Крім того, іноді виникають збільшення активності креатинфосфокінази, міоглобінурія (рабдоміоліз) і гостра ниркова недостатність. Проте спостерігалися й окремі випадки підвищення рівня креатинкінази і рабдоміолізу, не обов'язково пов'язані зі ЗНС. У разі виникнення симптомів ЗНС або нез'ясованої гарячки всі нейролептики, у тому числі Арілентал, слід відмінити.

Гіперглікемія і цукровий діабет

Гіперглікемія, у деяких випадках надзвичайно тяжка і пов'язана з кетоацидозом або гіперосмолярною комою, у т.ч. з летальним наслідком, була відзначена у пацієнтів, які приймали атипіві нейролептики, у тому числі арипіпразол. Фактори ризику тяжких ускладнень включають ожиріння і наявність діабету в сімейному анамнезі. У дослідженнях арипіпразолу не відзначено значних відмінностей у частоті розвитку гіперглікемічних побічних реакцій (включно з цукровим діабетом) або патологічних рівнів глюкози порівняно з такими при застосуванні плацебо. На основі наявних даних неможливо провести точну порівняльну оцінку частоти гіперглікемічних побічних реакцій у пацієнтів, які приймали арипіпразол та інші атипіві нейролептики. Необхідно ретельно наглядати за станом пацієнтів, які приймають будь-які нейролептики, включаючи арипіпразол, фіксуючи симптоми гіперглікемії (такі як полідипсія, поліурія, поліфагія і слабкість), а стан пацієнтів із цукровим діабетом або факторами ризику розвитку цукрового діабету необхідно регулярно контролювати щодо підвищення рівня глюкози.

Серцево-судинні розлади

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (з ішемічною хворобою серця або перенесеним інфарктом міокарда, з серцевою недостатністю і порушеннями провідності), цереброваскулярними захворюваннями і станами, що призводять до артеріальної гіпотензії (зневоднення, гіповолемія і прийом гіпотензивних препаратів), артеріальною гіпертензією, включно з прогресуючою або злоякісною гіпертензією.

При лікуванні антипсихотичними лікарськими засобами спостерігалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки у пацієнтів, які приймають нейролептики, часто спостерігаються набуті фактори ризику ВТЕ, до і під час лікування арипіпразолом потрібно виявити всі можливі фактори ризику ВТЕ і вжити всіх профілактичних заходів.

Подовження інтервалу QT.

Частота подовження інтервалу QT при лікуванні арипіпразолом була порівнянна з такою при застосуванні плацебо. Однак слід дотримуватись обережності при застосуванні арипіпразолу пацієнтам, у сімейному анамнезі яких є випадки подовження інтервалу QT (див. розділ «Побічні реакції»).

Епілептичні напади

Спостерігалися нечасті випадки епілептичних нападів при лікуванні арипіпразолом. Тому арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією в анамнезі або наявністю станів, пов'язаних з епілептичними нападами.

Пацієнти літнього віку із психозом на тлі деменції.

Підвищена летальність: при застосуванні арипіпразолу у пацієнтів літнього віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера ризик летального наслідку підвищений. Хоча причини летальних наслідків були різними, більшість із них мала серцево-судинну (наприклад, серцева недостатність, раптовий летальний наслідок) або інфекційну (наприклад, пневмонія) природу (див. розділ «Побічні реакції»).

Цереброваскулярні побічні реакції: у пацієнтів літнього віку (середній вік – 84 роки; діапазон 78–88 років) спостерігалися цереброваскулярні побічні реакції (наприклад інсульт, транзиторна ішемічна атака), у тому числі з летальним наслідком. Був відзначений виражений взаємозв'язок між дозами препарату і появою цереброваскулярних побічних реакцій у пацієнтів, які приймали арипіпразол.

Арілентал не показаний для лікування пацієнтам з психозом на тлі деменції.

Гіперчутливість.

При використанні арипіпразолу можуть розвиватися реакції гіперчутливості, які характеризуються алергічними симптомами (див. розділ «Побічні реакції»).

Збільшення маси тіла.

У пацієнтів із шизофренією і біполярною манією часто спостерігається збільшення маси тіла внаслідок супутніх захворювань, застосування нейролептиків, що спричиняють збільшення маси тіла, а також внаслідок не здорового способу життя; це явище може призвести до серйозних ускладнень. При постмаркетингових дослідженнях препарату було відзначено збільшення маси тіла пацієнтів. При лікуванні арипіпразолом випадки збільшення маси тіла, як правило, спостерігалися у пацієнтів зі значними факторами ризику, такими як наявність в

анамнезі цукрового діабету, порушень з боку щитовидної залози, наявності аденоми гіпофіза.

У дослідженнях з участю пацієнтів підліткового віку, з біполярною манією, було відзначено підвищення маси тіла на тлі лікування арипіпразолом через 4 тижні терапії. Необхідно контролювати масу тіла у підлітків з біполярною манією. При істотному підвищенні маси тіла може бути показано зниження дози (див. розділ «Побічні реакції»).

Дисфагія.

Нейролептики, включно з арипіпразолом, можуть спричиняти порушення моторики стравоходу і аспірацію вмісту шлунка. Арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком аспіраційної пневмонії.

Патологічна схильність до азартних ігор та інші розлади імпульсного контролю.

Пацієнти можуть відчувати посилення випадків патологічної схильності, особливо до азартних ігор, і нездатність контролювати ці напади під час прийому арипіпразолу. Також повідомляли про гіперсексуальність, непереборний потяг до покупок, переїдання або неконтрольований потяг до вживання їжі та інші розлади імпульсивної та компульсивної поведінки. Важливо, щоб лікарі повідомляли пацієнтам про розвиток нових або вищезазначених розладів при лікуванні арипіпразолом. Слід зазначити, що симптоми імпульсного контролю можуть бути пов'язані з основним розладом; однак іноді повідомляли про припинення спонукань при зменшенні дози препарату або при припиненні лікування. Розлади імпульсного контролю можуть нанести шкоду пацієнту та іншим людям, якщо вони не визначені. Якщо у пацієнта розвинулися такі схильності під час прийому арипіпразолу, необхідно вирішити питання про зменшення дози або припинення лікування.

Лактоза

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Пацієнти із супутнім захворюванням СДУГ (синдром дефіциту уваги і гіперактивності).

Незважаючи на високу частоту супутніх захворювань біполярного розладу I типу і СДУГ, є дуже обмежені дані з безпеки одночасного застосування арипіпразолу і стимуляторів, тому при одночасному призначенні цих засобів необхідна надзвичайна обережність.

Падіння

Арипіпразол може спричинити сонливість, ортостатичну гіпотензію, моторну та сенсорну нестабільність, що можуть призвести до падінь. Слід дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів з більш високим ризиком, а також слід розглянути доцільність застосування більш низьких початкових доз препарату (наприклад, пацієнти літнього віку або ослаблені пацієнти; див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватних і добре контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили.

Повідомляли про вроджені аномалії, проте причинно-наслідкового зв'язку з прийомом арипіпразолу встановлено не було. Відомі дані досліджень на тваринах не дають змоги виключити можливість негативного впливу на внутрішньоутробний розвиток. Пацієнтам слід повідомляти лікаря про настання вагітності або намір завагітніти під час лікування арипіпразолом. У зв'язку з недостатньою інформацією про безпеку застосування арипіпразолу у період вагітності препарат можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

У новонароджених, матері яких приймали нейролептики (включно з арипіпразолом) протягом III триместру вагітності, можливі небажані реакції включно з екстрапірамідними симптомами та/або синдромом відміни, які можуть бути різними за тяжкістю і тривалістю. Відомо про випадки збудження, гіпертонії, гіпотонії, тремору, сонливості, респіраторного дистресу або розладів при годуванні. Отже, необхідно ретельно наглядати за станом таких новонароджених.

Період годування груддю

Арипіпразол проникає у грудне молоко. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії арипіпразолом з урахуванням користі грудного годування для дитини та переваги терапії для жінки.

Фертильність.

Згідно з даними з дослідження репродуктивної токсичності арипіпразол не впливає на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Арипіпразол має незначний або помірний вплив на здатність керування автотранспортом або іншими механізмами у зв'язку з потенційним впливом на нервову систему та органи зору та проявом побічних реакцій, таких як седація, сонливість, непритомність, розмитість зору, диплопія (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати внутрішньо.

Шизофренія

Рекомендується призначати Арілентал у початковій дозі 10 або 15 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Підтримуюча доза становить 15 мг на добу. Доведена ефективність препарату у дозах від 10 до 30 мг на добу. Підвищення ефективності при прийомі добової дози, що перевищує 15 мг, продемонстровано не було, хоча окремим пацієнтам може бути корисна підвищена доза.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу: рекомендована початкова доза препарату Арілентал становить 15 мг. Цю дозу приймати 1 раз на добу незалежно від прийому їжі як

монотерапію або у складі комбінованого лікування. Для окремих пацієнтів може бути ефективним підвищення дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Профілактика рецидивів розвитку нових маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу: для попередження рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, які приймали арипіпразол як монотерапію або у складі комбінованого лікування, слід продовжувати прийом препарату в тій самій дозі. З огляду на клінічний стан пацієнта можлива корекція добової дози, у тому числі її зниження.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки. Пацієнтам зі слабким або помірним ступенем печінкової недостатності корекція дози не потрібна. Для надання рекомендацій пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки недостатньо наявних даних. Дозу цим пацієнтам слід підбирати обережно. Пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки максимальну добову дозу 30 мг застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції нирок. Пацієнтам із порушенням функції нирок корекція дози не потрібна.

Пацієнти літнього віку. Безпека та ефективність арипіпразолу у лікуванні шизофренії або маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу для пацієнтів віком від 65 років не встановлена. Беручи до уваги більш високу чутливість цієї популяції пацієнтів, слід розглянути доцільність застосування більш низьких початкових доз препарату, якщо дозволяють інші клінічні фактори (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать. Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Куріння. З огляду на шлях метаболізму арипіпразолу, курцям корекція дозування не потрібна (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Корекція дози у зв'язку зі взаємодіями. У разі одночасного введення потужних інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 з арипіпразолом дозу арипіпразолу слід знизити. Якщо зі схеми комбінованого лікування виключається інгібітор CYP3A4 або CYP2D6, дозу арипіпразолу слід підвищити (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі одночасного введення потужних індукторів CYP3A4 з арипіпразолом дозу арипіпразолу слід підвищити. Якщо зі схеми комбінованого лікування виключається індуктор CYP3A4, дозу арипіпразолу слід зменшити до рекомендованої (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти. Не застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми

У дорослих пацієнтів описано випадки навмисного або випадкового гострого передозування арипіпразолом у дозах до 1260 мг, що не мали летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були летаргія, підвищений артеріальний тиск, сонливість, тахікардія, нудота, блювання і діарея.

Окрім цього, були отримані дані про випадкове передозування винятково арипіпразолом (у дозі до 195 мг) у дітей, що не було летальним. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були сонливість, короткочасна втрата свідомості та екстрапірамідні симптоми.

Лікування

При передозуванні потрібна підтримуюча терапія, забезпечення прохідності дихальних шляхів, оксигенотерапія, штучна вентиляція легень і контроль за симптомами. Слід брати до уваги можливість передозування чисельними лікарськими засобами. Слід негайно розпочати контроль за станом серцево-судинної системи з реєстрацією ЕКГ для виявлення аритмій. Після підтвердженого або імовірного передозування арипіпразолом необхідне ретельне медичне спостереження і контроль за станом пацієнта до його нормалізації.

Активоване вугілля (50 г), що застосовували через 1 годину після прийому арипіпразолу, знижувало показник $C_{\max}$ арипіпразолу приблизно на 41 %, а показник AUC – приблизно на 51 %, що вказує на можливу ефективність активованого вугілля у лікуванні передозування.

Гемодіаліз

Хоча достовірних даних про застосування гемодіалізу при передозуванні арипіпразолу немає, сприятливий ефект цього методу малоімовірний, тому що арипіпразол не виводиться нирками у незміненому вигляді і значною мірою зв'язується з білками плазми.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями були акатизія і нудота. Кожен із зазначених симптомів виникав більш ніж у 3 % пацієнтів, які приймали арипіпразол перорально.

Усі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Частота побічних реакцій, зареєстрованих у постмаркетинговий період застосування, не може бути оцінена, оскільки вони отримані зі спонтанних звітів, тому частота цих побічних реакцій класифікується як невідома.

Клас систем органів	Часто	Нечасто	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія

З боку імунної системи			Алергічні реакції (наприклад анафілактичні реакції; ангіоневротичний набряк, включно з набряком язика; набряк язика, набряк обличчя, свербіж або кропив'янка)
З боку ендокринної системи		Гіперпролакти-немія	Діабетична гіперосмолярна кома, діабетичний кетоацидоз
З боку обміну речовин і харчування	Цукровий діабет	Гіперглікемія	Гіпонатріємія, анорексія, зниження маси тіла, збільшення маси тіла
З боку психіки	Безсоння, неспокій, збудження	Депресія, гіперсексуальність	Спроби суїциду, суїцидальне мислення і завершене самогубство (див. розділ «Особливості застосування»), патологічна пристрасть до азартних ігор, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, непереборний потяг до покупок, поріоманія, агресивність, збудження, нервозність
З боку нервової системи	Акатизія, екстрапірамідні порушення, тремор, головний біль, седативний ефект, сонливість, запаморочення	Пізня дискінезія, дистонія	Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС), великий судомний напад, серотоніновий синдром, порушення мовлення
З боку органів зору	Розмитість поля зору	Диплопія	Окулогірний криз
З боку серця		Тахікардія	Раптовий летальний наслідок, піруетна шлуночкова тахікардія, подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, зупинка серцевої діяльності, брадикардія
З боку судин		Ортостатична гіпотензія	Венозна тромбоемболія (включаючи легеневу емболію та тромбоз глибоких вен), гіпертензія, синкопе

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Гикавка	Аспіраційна пневмонія, ларингоспазм, ротоглотковий спазм
З боку травної системи	Запор, диспепсія, нудота, надмірне слиновиділення, блювання		Панкреатит, дисфагія, діарея, дискомфорт у ділянці шлунково-кишкового тракту
З боку печінки і жовчовивідних шляхів			Печінкова недостатність, гепатит, жовтяниця, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня лужної фосфатази
З боку шкіри і підшкірних тканин			Висип, реакції фоточутливості, алопеція, посилене потовиділення
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин			Рабдоміоліз міалгія, ригідність м'язів
З боку нирок і сечовивідних шляхів			Нетримання сечі, затримка сечовипускання
Вагітність, післяпологові і перинатальні стани			Синдром відміни препарату у новонароджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
З боку статевих органів та молочної залози			Пріапізм
Ускладнення загального характеру і реакції у місці введення	Втома		Порушення температурної регуляції (наприклад гіпотермія, пірексія), біль у грудній клітці, периферичний набряк
Лабораторні дослідження			Підвищення рівня глюкози крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, коливання рівня глюкози крові, підвищення рівня креатинфосфокінази

Опис окремих побічних реакцій

Дистонія

Класовий ефект: симптоми дистонії, тривалого патологічного скорочення груп м'язів, можуть з'явитися у схильних до цього пацієнтів протягом перших кількох днів лікування. Дистонічні симптоми включають: спазм м'язів шиї, що іноді прогресує до стискання горла, ускладнене ковтання, утруднене дихання та/або випинання язика. Хоча ці симптоми можуть виникати при низьких дозах, вони трапляються частіше та з більшою тяжкістю при застосуванні більш високих доз антипсихотичних препаратів першого покоління. Підвищений ризик гострої дистонії спостерігається у чоловіків та пацієнтів молодших вікових груп.

Пролактин

У клінічних випробуваннях за схваленими показаннями та у постмаркетингових спостереженнях були випадки як збільшення, так і зменшення пролактину в сироватці крові порівняно з початковим рівнем.

Лабораторні показники

Підвищення рівня креатинфосфокінази, як правило, минулі та безсимптомні, спостерігалися у 3,5 % пацієнтів, які отримували арипіпразол.

Патологічна пристрасть до азартних ігор та інші розлади контролю імпульсної поведінки

Патологічна пристрасть до азартних ігор, гіперсексуальність, непереборний потяг до покупок, переїдання або неконтрольований потяг до їжі можуть виникати у пацієнтів, які приймають арипіпразол.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарських засобів. Працівники сфери охорони здоров'я повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру або по 4 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Актавіс Лтд./Actavis Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

BLB015, BLB016, Булебел Індастріал Естейт, м. Зейтун, ZTN3000, Мальта/

BLB015, BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun, ZTN3000, Malta.

Заявник.

ЗАТ «Фармліга» / UAB "Farmlyga".

Місцезнаходження заявника.

вул. Антакальню, буд. 48А-304, Вільнюс, Литовська Республіка / Antakalnio g. 48A-304, Vilnius, Republic of Lithuania.