

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Мінтегра**

**(Mintegra)**

### Склад:

діюча речовина: арипіпразол;

1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг, або 30 мг;

допоміжні речовини:

таблетки по 10 мг: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна (E 460), кроскармелоза натрію, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат (E 470b), заліза оксид червоний (E 172), аспартам (E 951), ароматизатор ванілін;

таблетки по 15 мг: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна (E 460), кроскармелоза натрію, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат (E 470b), заліза оксид жовтий (E 172), аспартам (E 951), ароматизатор ванілін;

таблетки по 30 мг: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна (E 460), кроскармелоза натрію, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат (E 470b), заліза оксид червоний (E 172), аспартам (E 951), ароматизатор ванілін.

**Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

Основні фізико-хімічні властивості:

*таблетки по 10 мг* – таблетки рожевого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, з тисненням «10» з одного боку та гладенькі з іншого;

*таблетки по 15 мг* – таблетки жовтого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, з тисненням «15» з одного боку та гладенькі з іншого;

*таблетки по 30 мг* – таблетки рожевого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, з тисненням «30» з одного боку та гладенькі з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Психолептичні засоби. Антипсихотичні засоби. Інші антипсихотичні засоби. Арипіпразол. Код АТХ N05A X12.

## **Фармакологічні властивості**

### Фармакодинаміка

#### Механізм дії

Терапевтична дія арипіпразолу в лікуванні шизофренії та біполярного розладу I типу обумовлена комбінацією часткового агонізму щодо D<sub>2</sub>-дофамінових і 5-HT<sub>1A</sub>-серотонінових рецепторів, а також антагонізмом щодо 5-HT<sub>2A</sub>-серотонінових рецепторів. Арипіпразол виявляє антагоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіперактивності та агоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіпоактивності. Арипіпразол має високу зв'язувальну спорідненість *in vitro* з D<sub>2</sub>- і D<sub>3</sub>-дофаміновими рецепторами, 5-HT<sub>1A</sub>- і 5-HT<sub>2A</sub>-серотоніновими рецепторами, а також помірну спорідненість із D<sub>4</sub>-дофаміновими рецепторами, 5-HT<sub>2C</sub>- і 5-HT<sub>7</sub>-серотоніновими, α-1-адренергічними і гістаміновими H<sub>1</sub>-рецепторами. Арипіпразол також має помірну спорідненість із ділянками зворотного захоплення серотоніну і не має помітної спорідненості щодо мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, крім підтипів дофаміну і серотоніну, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу.

Арипіпразол у дозах від 0,5 до 30 мг 1 раз на добу у здорових добровольців протягом 2 тижнів показав дозозалежне зниження зв'язування <sup>11</sup>C-раклоприду, ліганду D<sub>2</sub>- і D<sub>3</sub>-рецепторів дорсолатерального відділу стріатума, відповідно до даних позитронно-емісійної томографії.

#### Клінічна ефективність та безпека

##### Дорослі

##### *Шизофренія*

У трьох короткострокових (від 4 до 6 тижнів) плацебо-контрольованих дослідженнях за участі 1228 дорослих пацієнтів з шизофренією з позитивними та негативними симптомами на тлі прийому арипіпразолу відзначалося статистично значуще поліпшення психічних розладів, порівняно з плацебо.

Арипіпразол ефективний у підтримці клінічного покращення під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, у яких спостерігалася початкова відповідь на лікування. У контрольованому дослідженні, в якому лікарським засобом контролю виступав галоперидол, кількість пацієнтів, які відповіли на терапію та продовжують реагувати на неї на 52-му тижні, була подібною в обох групах (77 % у групі арипіпразолу та 73 % у групі галоперидолу). Загальний показник завершення дослідження був значно вищим у пацієнтів, які приймали арипіпразол (43 %), порівняно з пацієнтами, які приймали галоперидол (30 %). Фактичні бали за шкалами оцінювання, включаючи PANSS (шкала оцінки позитивних та негативних синдромів) та шкалу оцінювання депресії Монтгомері – Асберга, що використовувалися як вторинні кінцеві точки, продемонстрували значне поліпшення, порівняно з галоперидолом.

У 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів із хронічною шизофренією, що стабілізувалася, арипіпразол значно ефективніше знижував частоту рецидивів: на 34 % – у групі арипіпразолу і на 57 % – у групі плацебо.

##### *Збільшення маси тіла*

У клінічних дослідженнях не було виявлено клінічно значимого збільшення маси тіла,

викликаного прийомом арипіпразолу. У 26-тижневому контрольованому (лікарський засіб контролю – оланзапін) подвійному сліпому багатонаціональному дослідженні шизофренії, яке включало 314 пацієнтів і в процесі якого використовували збільшення маси тіла як первинну кінцеву точку, значно менше пацієнтів набрали не менше 7 % від вихідної маси тіла (тобто не менше 5,6 кг при середній вихідній масі тіла 80,5 кг) при прийомі арипіпразолу (N = 18 або 13 % від пацієнтів, які підлягають оцінюванню), порівняно з оланзапіном (N = 45 або 33 % від пацієнтів, які підлягають оцінюванню).

### *Показники ліпідів*

В об'єднаному аналізі ліпідних показників, отриманих у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях дорослих пацієнтів, не було виявлено клінічно значущої зміни в концентрації загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що індуковано арипіпразолом.

### *Пролактин*

Рівень пролактину визначали у процесі всіх досліджень усіх доз арипіпразолу (n = 28242). Частота виникнення гіперпролактинемії або підвищеного рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які застосовували арипіпразол (0,3 %), була подібною до частоти, що спостерігалася в групі плацебо (0,2 %). У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середня тривалість до початку розвитку таких змін становила 42 дні, а їхня середня тривалість – 34 дні.

Частота гіпопролактинемії або зниженого рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які застосовували арипіпразол, становила 0,4 %, а в пацієнтів у групі плацебо – 0,02 %. У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середня тривалість до початку розвитку таких змін становила 30 днів, а їхня середня тривалість – 194 дні.

### *Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу*

У двох 3-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії з корекцією дози за участі пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу було продемонстровано більш високу ефективність арипіпразолу, порівняно з плацебо. Ефективність визначалася зниженням вираженості маніакальних симптомів за 3 тижні лікування. У дані дослідження включали пацієнтів незалежно від наявності у них психотичних симптомів та швидкоциклічного перебігу.

В одному 3-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні монотерапії з фіксованою дозою за участі пацієнтів із маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу арипіпразол не продемонстрував більшої ефективності, порівняно з плацебо.

У двох 12-тижневих дослідженнях монотерапії (одне дослідження було плацебо-контрольованим, а інше – з активним контролем) за участі пацієнтів із маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу за наявності або відсутності психотичних симптомів арипіпразол продемонстрував порівняно більш високу ефективність на 3 тижні та збереження ефекту, що можна порівняти з літієм або галоперидолом, на 12 тижні. Кількість пацієнтів із манією, у яких арипіпразол викликав ремісію симптомів, можна порівняти з кількістю пацієнтів, які отримували літій або галоперидол на 12 тижні.

У 6-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участі пацієнтів із маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу за наявності або відсутності психотичних симптомів 2-тижнева монотерапія літієм або вальпроатом у терапевтичних дозах була частково неефективною. Однак введення арипіпразолу як додаткової терапії призвело до ефективного

зниження маніакальних симптомів, порівняно з монотерапією літієм або вальпроатом.

У 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні з 74-тижневим продовженням брали участь пацієнти з маніакальним розладом, які до рандомізації досягли ремісії в результаті прийому арипіпразолу під час фази стабілізації. У цьому дослідженні арипіпразол був ефективніший за плацебо щодо частоти запобігання рецидивам біполярного розладу (здебільшого манії), але не відрізнявся від плацебо щодо запобігання рецидивам депресії.

У 52-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами при біполярному розладі типу I, які перебували в стані тривалої ремісії (загальна кількість балів за шкалою Янга (Y-MRS) та шкалою Монтгомері - Асберга (MADRS)  $\leq$  арипіпразолу (10 мг/добу та 30 мг/добу), до літію або вальпроату протягом 12 тижнів дало кращі результати, порівняно з додаванням арипіпразолу до плацебо, із запобіганням ризику рецидиву біполярних епізодів на 46 % (відносний ризик (ВР)) та зі зниженням ризику рецидиву маніакальних епізодів на 65 % (ВР - 0,35). Однак ця комбінація не перевершувала ефект плацебо щодо запобігання рецидиву депресії. Додавання арипіпразолу перевищувало плацебо за вторинною точкою дослідження - кількістю балів за шкалою оцінки загального клінічного враження для тяжкості захворювання при біполярному розладі (CGI-ВР).

У процесі цього відкритого дослідження пацієнти були розділені на групи, які отримували монотерапію літієм або вальпроатом, з метою виявлення пацієнтів, які частково не реагують на терапію. Пацієнтів стабілізували протягом, як мінімум, 12 тижнів, додаючи арипіпразол до тих самих стабілізаторів настрою. Стабілізовані пацієнти були рандомізовані для продовження терапії тими самими стабілізаторами настрою з додаванням арипіпразолу або плацебо подвійним сліпим методом. У рандомізованій фазі брали участь 4 підгрупи: арипіпразол літій, арипіпразол вальпроат, плацебо літій, плацебо вальпроат.

Частота рецидивів будь-якої зміни настрою визначалася за методом Каплана - Майєра і становила 16 % у групі арипіпразол літій та 18 % у групі арипіпразол вальпроат, порівняно з 45 % у групі плацебо літій та 19 % у групі плацебо вальпроат.

## Діти

### *Шизофренія у підлітків*

У 6-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 302 пацієнтів-підлітків з шизофренією (віком від 13 до 17 років), які мали позитивні або негативні симптоми, арипіпразол був асоційований зі статистично значущим покращенням психотичних симптомів порівняно з плацебо. У субаналізі пацієнтів-підлітків віком від 15 до 17 років, які становили 74 % від загальної зареєстрованої популяції, спостерігалось збереження ефекту протягом 26-тижневого відкритого продовженого дослідження.

У 60-89-тижневому рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у підлітків (n 146; вік від 13 до 17 років) із шизофренією спостерігалася статистично значуща різниця у частоті рецидивів психотичних симптомів між групами арипіпразолу (19,39 %) і плацебо (37,50 %). Точкова оцінка ВР становила 0,461 (95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,242 до 0,879) у повній популяції. В аналізі підгрупи точкова оцінка частоти серцевих скорочень (ЧСС) становила 0,495 для пацієнтів віком від 13 до 14 років порівняно з 0,454 для пацієнтів віком від 15 до 17 років. Однак оцінка ЧСС для молодшої (віком від 13 до 14 років) групи була неточною, що відображало меншу кількість випробовуваних у цій групі (арипіпразол: n = 29; плацебо: n = 12), а ДІ для цієї групи (від 0,151 до 1,628) не дозволяв зробити висновки про наявність ефекту лікування. На відміну від цього, 95 % ДІ для ЧСС у старшій підгрупі (арипіпразол: n = 69;

плацебо:  $n = 36$ ) становив від 0,242 до 0,879, тому можна було зробити висновок про ефект лікування у пацієнтів старшого віку.

### *Маніакальні епізоди при біполярному розладі типу I у дітей та підлітків*

Арипіпразол вивчали в 30-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 296 дітей та підлітків (віком від 10 до 17 років), які відповідали критеріям DSM-IV («Діагностичний та статистичний посібник із психічних розладів») для біполярного розладу типу I з маніакальними або змішаними епізодами з психотичними ознаками або без них і мали оцінку YMRS  $\geq 20$  на початковому рівні. Серед пацієнтів, включених до первинного аналізу ефективності, 139 пацієнтів мали поточний супутній діагноз синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ).

Арипіпразол перевершував плацебо за загальним показником Y-MRS порівняно з вихідним рівнем на 4-му тижні та на 12-му тижні. У ретроспективному аналізі покращення порівняно з плацебо було більш вираженим у пацієнтів із супутньою патологією СДУГ порівняно з групою без СДУГ, де не було відмінностей від плацебо. Профілактика рецидивів не встановлена.

Найчастішими побічними реакціями, що виникли при лікуванні серед пацієнтів, які отримували 30 мг арипіпразолу, були екстрапірамідні розлади (28,3 %), сонливість (27,3 %), головний біль (23,2 %) та нудота (14,1 %). Середнє збільшення маси тіла за 30-тижневий інтервал лікування становило 2,9 кг порівняно з 0,98 кг у пацієнтів, які отримували плацебо.

### *Дратівливість, пов'язана з аутичним розладом у дітей*

Дію арипіпразолу вивчали у пацієнтів віком від 6 до 17 років у двох 8-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях [одна гнучка доза (2—15 мг/добу) та одна фіксована доза (5 мг/добу, 10 мг/добу або 15 мг/добу)] і в одному відкритому 52-тижневому дослідженні. У цих дослідженнях дозування розпочинали з 2 мг/добу, збільшували до 5 мг/добу через тиждень і збільшували на 5 мг/добу щотижневими кроками до цільової дози. Понад 75 % пацієнтів були віком до 13 років. Арипіпразол продемонстрував статистично кращу ефективність порівняно з плацебо за підшкалою подразливості контрольного списку аберантної поведінки. Однак клінічна значимість цього висновку не встановлена. Профіль безпеки включав збільшення маси тіла та зміни рівня пролактину. Тривалість дослідження безпеки була обмежена 52 тижнями. У об'ємних дослідженнях частоти низького рівня пролактину в сироватці крові у жінок ( $< 3$  нг/мл) і чоловіків ( $< 2$  нг/мл), які отримували арипіпразол, становили 27/46 (58,7 %) і 258/298 (86,6 %) відповідно. У плацебо-контрольованих дослідженнях середнє збільшення маси тіла становило 0,4 кг у групі плацебо та 1,6 кг у групі прийому арипіпразолу.

Арипіпразол також досліджувався в плацебо-контрольованому довгостроковому дослідженні. Після 13–26-тижневої стабілізації на арипіпразолі (від 2 до 15 мг/добу) пацієнти зі стабільною відповіддю продовжували застосовувати арипіпразол або їх переводили на плацебо на наступні 16 тижнів. Частота рецидивів Каплана — Майєра на 16 тижні становила 35 % у групі застосування арипіпразолу і 52 % у групі плацебо; коефіцієнт ризику рецидиву протягом 16 тижнів (арипіпразол/плацебо) становив 0,57 (статистично незначуща різниця). Середнє збільшення маси тіла протягом фази стабілізації (до 26 тижнів) у разі застосування арипіпразолу становило 3,2 кг, а подальше середнє збільшення на 2,2 кг у групі арипіпразолу порівняно з 0,6 кг у групі плацебо спостерігалось у другій фазі (16 тижнів) дослідження. Екстрапірамідні симптоми в основному спостерігалися під час фази стабілізації у 17 % пацієнтів, при цьому тремор становив 6,5 %.

### *Тику, пов'язані з розладом Туретта, у дітей*

Ефективність арипіпразолу вивчали у дітей з розладом Туретта (арипіпразол: n = 99, плацебо: n 44) у рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому 8-тижневому дослідженні із застосуванням фіксованої дози на основі маси тіла у діапазоні доз від 5 до 20 мг/добу з початковою дозою 2 мг. Пацієнти були віком від 7 до 17 років і мали середню оцінку 30 балів за Єльською глобальною шкалою тяжкості тиків (TTS-YGTSS) на початковому етапі. При застосуванні арипіпразолу спостерігалось покращення показника TTS-YGTSS від вихідного рівня до 8 тижня на 13,35 у групі з низькими дозами (5 мг або 10 мг) і на 16,94 у групі з високими дозами (10 мг або 20 мг) порівняно з покращенням на 7,09 у групі плацебо.

Ефективність арипіпразолу у дітей із синдромом Туретта (арипіпразол: n = 32, плацебо: n = 29) також оцінювали у гнучкому діапазоні доз від 2 до 20 мг/добу з початковою дозою 2 мг у 10-тижневому рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Південній Кореї. Пацієнти були віком від 6 до 18 років і мали середній бал 29 за TTS-YGTSS на початковому етапі. У групі арипіпразолу спостерігали покращення показника TTS-YGTSS на 14,97 від вихідного рівня до 10 тижня порівняно з покращенням на 9,62 у групі плацебо.

В обох цих короткострокових дослідженнях клінічна значущість результатів ефективності не була встановлена, враховуючи величину ефекту лікування порівняно з великим ефектом плацебо та неясними ефектами щодо психосоціального функціонування. Довгострокові дані щодо ефективності та безпеки арипіпразолу при цьому флюктуційному розладі відсутні.

## Фармакокінетика

### Всмоктування

Арипіпразол швидко всмоктується після прийому внутрішньо, досягаючи максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) у плазмі крові через 3–5 годин. Арипіпразол зазнає мінімального пресистемного метаболізму. Абсолютна біодоступність при пероральному прийомі становить 87 %. Вживання жирної їжі не впливає на фармакокінетику арипіпразолу.

### Розподіл

Арипіпразол інтенсивно розподіляється в тканинах організму. Об'єм розподілу становить 4,9 л/кг, що вказує на великий екстраваскулярний розподіл. У терапевтичних концентраціях більше 99 % арипіпразолу і дегідроарипіпразол зв'язуються з білками сироватки крові, переважно з альбуміном.

### Біотрансформація

Арипіпразол інтенсивно метаболізується в печінці, в основному шляхом дегідрогенізації, гідроксилювання та N-деалкілювання. За даними досліджень *in vitro*, дегідрування та гідроксилювання арипіпразолу відбувається під дією ізоферментів CYP3A4 і CYP2D6, а N-деалкілювання каталізується CYP3A4. Арипіпразол є основною речовиною лікарського засобу, що знаходиться в системному кровотоці. У рівноважному стані дегідроарипіпразол – його активний метаболіт – становить приблизно 40 % площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) арипіпразолу в плазмі крові.

### Виведення

Середній період напіввиведення арипіпразолу становить приблизно 75 годин при високій метаболізуючій активності CYP2D6 і приблизно 146 годин при низькій метаболізуючій активності CYP2D6. Загальний кліренс арипіпразолу становить 0,7 мл/хв/кг, в основному він

представлений печінковим кліренсом.

Після одноразового перорального прийому <sup>14</sup>C-міченого арипіпразолу приблизно 27 % виводилося із сечею і приблизно 60 % – із калом. Менше 1 % арипіпразолу в незміненому вигляді виводилося із сечею, приблизно 18 % незміненого арипіпразолу – з калом. Загальний кліренс арипіпразолу становить 0,7 мл/хв/кг, переважно завдяки виведенню через печінку.

### Діти

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

### Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

#### Пацієнти літнього віку

Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових добровольців літнього віку і молодших пацієнтів відсутні, а також не спостерігається жодного впливу віку в популяційному фармакокінетичному аналізі у пацієнтів з шизофренією.

#### Стать

Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових добровольців чоловічої і жіночої статі відсутні, а також не виявлено жодного впливу статі в популяційному фармакокінетичному аналізі у хворих на шизофренію.

#### Куріння

Фармакокінетична оцінка популяції не виявила клінічно значущого впливу куріння на фармакокінетику арипіпразолу.

#### Раса

Не виявлено жодних ознак расових 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 в молодих здорових добровольців.

#### Порушення функції печінки

У дослідженні одноразової дози у пацієнтів з різним ступенем цирозу печінки (класи А, В і С за шкалою Чайлда — П'ю) не виявлено значного впливу печінкової недостатності на фармакокінетику арипіпразолу і дегідроарипіпразолу, однак у дослідженні брали участь всього три пацієнти з цирозом печінки класу С, що недостатньо для висновків про метаболічну здатність.

-

### **Клінічні характеристики**

#### **Показання**

Лікування шизофренії у дорослих та підлітків віком від 15 років.

Лікування маніакальних епізодів середнього та важкого ступенів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та відповідали на лікування арипіпразолом.

Для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів біполярного розладу I типу у підлітків віком від 13 років протягом 12 тижнів.

### **Протипоказання**

Підвищена чутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента, що входить до складу лікарського засобу.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Внаслідок антагонізму до  $\alpha_1$ -адренергічних рецепторів арипіпразол може посилювати ефект деяких антигіпертензивних лікарських засобів.

Оскільки арипіпразол впливає на центральну нервову систему (ЦНС), слід дотримуватись обережності у разі одночасного прийому алкоголю або лікарських засобів, що впливають на ЦНС, у зв'язку з можливими перехресними небажаними реакціями, наприклад седативний ефект (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 клінічно значимого впливу блокатора гістамінових  $H_2$ -рецепторів фамотидину, що пригнічує секрецію соляної кислоти у шлунку, на арипіпразол, незважаючи на зниження швидкості всмоктування арипіпразолу.

Арипіпразол метаболізується декількома шляхами за участю ферментів CYP2D6 і CYP3A4, але не ферментів CYP1A, тому курцям корегувати дозу не потрібно.

#### Хінідин та інші інгібітори CYP2D6

У дослідженнях у здорових добровольців потужний інгібітор ізоферменту CYP2D6 (хінідин) підвищував AUC арипіпразолу на 107 %, при цьому  $C_{max}$  залишалася незмінною. AUC і  $C_{max}$  дегідроарипіпразолу, активного метаболіту, знижувалися на 32 % і 47 % відповідно. У зв'язку з цим необхідно зменшувати дозу арипіпразолу приблизно у 2 рази при призначенні його з хінідином. Інші потужні інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин і пароксетин, імовірно, мають аналогічний вплив, тому 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. У осіб зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 може призвести до появи більш високих концентрацій арипіпразолу в 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 знизити 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 інгібітора CYP2D6 або CYP3A4 дозу арипіпразолу потрібно підвищити до рівня, що застосовувався до початку супутнього лікування.

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

#### Карбамазепін та інші інгібітори CYP3A4

При комбінованому застосуванні карбамазепіну, потужного індуктора CYP3A4, і перорального арипіпразолу пацієнтам із шизофренією і шизоафективним розладом геометричні значення  $C_{max}$  і AUC арипіпразолу були на 68 % і 73 % нижчими порівняно з відповідними показниками при монотерапії арипіпразолом у дозі 30 мг. Середні геометричні значення  $C_{max}$  і AUC дегідроарипіпразолу при комбінованому застосуванні з карбамазепіном знижувалися на 69 % і 71 % 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 (таких як рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренз, невірапін і звиробій звичайний) теоретично має аналогічний вплив, тому необхідне відповідне підвищення дози. Після припинення прийому потужних індукторів CYP3A4 дозу арипіпразолу слід знизити до рекомендованої.

#### Вальпроат та літій

У випадку одночасного прийому вальпроату або літію з арипіпразолом не було зафіксовано клінічно значущих змін концентрації арипіпразолу, тому корекція дози не потрібна.

#### Потенційний вплив арипіпразолу на дію інших лікарських засобів

У клінічних дослідженнях арипіпразол у дозі 10–30 мг на добу не спричиняв клінічно важливих лікарських взаємодій, опосередкованих ферментами CYP2D6 (співвідношення декстрометорфану/3-метоксиморфіну), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) і CYP3A4 (декстрометорфан). Крім того, не було показано, що арипіпразол і дегідроарипіпразол впливають на CYP1A2-опосередкований метаболізм *in vitro*. Тому мало ймовірно, що арипіпразол клінічно значущо впливає на речовини, що метаболізуються цим ферментом.

Протягом одночасного прийому арипіпразолу з вальпроатом, літієм або ламотриджиним не було зафіксовано 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 лікарськими засобами, такими як селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)/ інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН), 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 пацієнта.

#### Суїцид

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

#### Серцево-судинні розлади

Арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, в анамнезі яких є серцево-судинні захворювання (інфаркт міокарда або ішемічна хвороба серця, серцева недостатність або порушення провідності), цереброваскулярні порушення, стани, що зумовлюють схильність пацієнтів до артеріальної гіпотензії (зневоднення, гіповолемія, застосування антигіпертензивних лікарських засобів), артеріальна гіпертензія, включно з прискороною або злюякісною 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 самою при застосуванні плацебо. Однак слід дотримуватись обережності при застосуванні арипіпразолу пацієнтам, у сімейному анамнезі яких є випадки подовження інтервалу QT (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Пізня дискінезія

Рідко повідомлялося про симптоми пізньої дискінезії у пацієнтів, які приймали арипіпразол протягом періоду до 1 року. У разі появи симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, який приймає арипіпразол, слід розглянути доцільність зниження дози лікарського засобу або припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Зазначені симптоми можуть тимчасово загостритися або навіть виникнути після припинення лікування.

#### Інші екстрапірамідні симптоми

У педіатричних клінічних дослідженнях арипіпразолу спостерігалися акатизія та паркінсонізм.

Якщо у пацієнта, який приймає арипіпразол, з'являються ознаки та симптоми інших екстрапірамідних симптомів, необхідно знизити дозу та ретельно контролювати стан пацієнта.

### Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)

ЗНС – це комплекс симптомів, пов'язаних із застосуванням антипсихотичних лікарських засобів, який потенційно може мати летальний наслідок. У клінічних дослідженнях арипіпразолу випадки розвитку ЗНС були рідкісними. Клінічними проявами ЗНС є гіперпірексія (дуже висока температура тіла), м'язова ригідність, змінений психічний статус і ознаки розладу вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс або артеріальний тиск, тахікардія, посилене потовиділення і серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищення рівня креатинкінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Проте спостерігалися й окремі випадки підвищення рівня креатинкінази і рабдоміолізу, не обов'язково пов'язані зі ЗНС. У разі появи у пацієнта симптомів ЗНС або нез'ясованої дуже високої температури тіла без додаткових клінічних проявів ЗНС прийом усіх нейролептичних активних речовин, у тому числі арипіпразолу, необхідно припинити.

### Епілептичні напади

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

### Пацієнти літнього віку із психозом на тлі деменції

*Підвищена смертність.* При застосуванні арипіпразолу у пацієнтів літнього віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера ризик летального наслідку підвищений. Хоча причини летального наслідку були різними, більшість із них були серцево-судинного (наприклад, серцева недостатність, раптова смерть) або інфекційного (наприклад, пневмонія) походження (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), зокрема і з летальним наслідком. Також прослідковувався виражений взаємозв'язок між дозами лікарського засобу і появою цереброваскулярних побічних реакцій у пацієнтів, які приймали арипіпразол.

Арипіпразол не показаний для лікування пацієнтам із психозом на тлі деменції.

### Гіперглікемія і цукровий діабет

Гіперглікемія, у деяких випадках надзвичайно тяжка та пов'язана з кетоацидозом або гіперосмолярною комою, серед яких і з летальним наслідком, проявлялася у пацієнтів, які приймали атипіві нейролептики, у тому числі арипіпразол. Факторами ризику тяжких ускладнень є ожиріння і діабет у сімейному анамнезі. У дослідженнях арипіпразолу не виявлено значних відмінностей у частоті розвитку гіперглікемічних побічних реакцій (включно з цукровим діабетом) або патологічного рівня 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.

### Гіперчутливість

При застосуванні 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 нездорового способу життя; це явище може призвести до серйозних ускладнень. Протягом постмаркетингових досліджень повідомлялося про збільшення маси тіла у пацієнтів, які приймали арипіпразол.

При лікуванні арипіпразолом випадки збільшення маси тіла зазвичай спостерігалися у пацієнтів зі значними факторами ризику, такими як наявність в анамнезі цукрового діабету, порушень з боку щитовидної залози, аденоми гіпофіза.

У клінічних дослідженнях не було показано, що арипіпразол спричиняє клінічно значуще збільшення маси тіла у дорослих. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів підліткового віку з біполярною манією зафіксовано, що арипіпразол асоціюється зі збільшенням маси тіла після 4 тижнів лікування. Тому слід контролювати збільшення маси тіла у пацієнтів підліткового віку з біполярною манією. Якщо збільшення маси тіла є клінічно значущим, потрібно розглянути питання про зниження дози.

### Дисфагія

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

### Патологічна схильність до азартних ігор та інші розлади контролю імпульсивної поведінки

Пацієнти можуть відчувати посилення випадків патологічної схильності, особливо до азартних ігор, і нездатність контролювати ці напади під час прийому арипіпразолу. Також повідомлялося 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. Симптоми імпульсного контролю можуть бути пов'язані з основним розладом, однак іноді повідомлялося про припинення спонукань при зменшенні дози лікарського засобу або при припиненні лікування. Розлади імпульсного контролю можуть нанести шкоду пацієнту та іншим людям, якщо вони не визначені. Якщо у пацієнта розвинеться така схильність під час прийому арипіпразолу, необхідно вирішити питання про зменшення дози або припинення застосування лікарського засобу.

### Пацієнти із супутнім синдромом дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ)

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

### Падіння

Арипіпразол може спричинити сонливість, постуральну гіпотонію, рухову та сенсорну нестабільність, що може призвести до падінь. Тому необхідно бути обережними при лікуванні пацієнтів з більш високим ризиком (пацієнти літнього віку або виснажені пацієнти) або розглянути застосування нижчої початкової дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Важлива інформація про допоміжні речовини

Таблетки Мінтегра містять лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями, такими як непереносимість галактози, непереносимість лактази або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Таблетки Мінтегра містять 9,0 або 13,5, або 27,0 мг/дозу натрію відповідно. Слід бути обережними при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, які дотримуються натрій-контрольованої дієти.

Цей лікарський засіб містить аспартам, який є похідним фенілаланіну, що небезпечно для хворих на фенілкетонурію.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю***

#### Вагітність

Адекватні контрольовані дослідження арипіпразолу за участю вагітних жінок не проводилися. Повідомлялося про вроджені аномалії, проте причинно-наслідкового зв'язку з прийомом арипіпразолу встановлено не було. Відомі дані досліджень на тваринах не спростовують можливості 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 його можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

У новонароджених, матері яких приймали нейрорептикти (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, артеріальної гіпертензії, артеріальної гіпотензії, тремору, сонливості, респіраторного дистрес-синдрому або розладів при годуванні. Отже, необхідно ретельно наглядати за станом таких новонароджених.

#### Період годування груддю

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

#### Фертильність

Згідно з даними досліджень 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 керувати автотранспортом або іншими механізмами у зв'язку з потенційним впливом на нервову систему та органи зору і проявом побічних реакцій, таких як седативний ефект, сонливість, непритомність, розмитість зору, диплопія (див. розділ «Побічні реакції»).

## ***Спосіб застосування та дози***

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетку слід покласти на язик, де вона швидко диспергується в слині. Таблетку можна приймати з рідиною або без неї. Видалити таблетку з ротової порожнини непошкодженою важко. Оскільки таблетка є крихкою, її слід приймати негайно після відкриття блистера. Як альтернатива, таблетку можна диспергувати у воді та випити отриману суспензію. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, можуть бути використані як альтернативна лікарська форма для пацієнтів, які мають труднощі з ковтанням.

### Дорослі

*Шизофренія.* Рекомендована початкова доза становить 10 мг або 15 мг 1 раз на добу, підтримуюча доза – 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

Арипіпразол ефективний у діапазоні доз від 10 до 30 мг на добу. Підвищення ефективності при прийомі добової дози, що перевищує 15 мг, не спостерігалось, хоча окремим пацієнтам може бути корисним застосування підвищеної дози.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

*Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу.* Рекомендована початкова доза становить 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі (як монотерапія 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 застосування лікарського засобу в тій самій дозі. З огляду на клінічний стан пацієнта можлива корекція добової дози, зокрема її зниження.

### Педіатрична популяція

Шизофренія у підлітків віком від 15 років: рекомендована доза арипіпразолу становить 10 мг/добу, застосовують один раз на добу незалежно від вживання їжі. Лікування слід починати з 2 мг протягом 2 днів, коригувати до 5 мг протягом 2 додаткових днів, щоб досягти рекомендованої добової дози 10 мг. За необхідності наступне підвищення дози слід проводити з кроком 5 мг, не перевищуючи максимальну добову дозу 30 мг.

Арипіпразол не рекомендується застосовувати пацієнтам із шизофренією віком до 15 років через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності.

*Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу у підлітків віком від 13 років.*

Рекомендована доза арипіпразолу становить 10 мг/добу, що застосовується один раз на добу незалежно від вживання їжі. Лікування слід розпочинати з дози 2 мг (використовуючи пероральний розчин арипіпразол 1 мг/мл) протягом 2 днів, потім коригувати дозу до 5 мг протягом 2 додаткових днів для досягнення рекомендованої добової дози 10 мг. Тривалість лікування має бути мінімально необхідною для контролю симптомів і не повинна перевищувати 12 тижнів. Підвищення ефективності при дозах, вищих за добову дозу 10 мг, не спостерігалось, а добова доза 30 мг пов'язана зі значно вищою частотою побічних реакцій, включаючи явища, пов'язані з екстрапірамідним синдромом (ЕПС), сонливість, втому та збільшення маси тіла (див. розділ «Побічні реакції»). Тому дози вище 10 мг/добу слід застосовувати лише у виняткових випадках і під ретельним клінічним моніторингом (див. розділи «Фармакодинаміка», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Пацієнти молодшого віку мають підвищений ризик виникнення побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням арипіпразолу. Тому лікарський засіб Мінтегра не рекомендується застосовувати пацієнтам віком до 13 років (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Побічні реакції»).

*Дратівливість, пов'язана з аутизмом.* Безпека та ефективність лікарського засобу Мінтегра у дітей та підлітків віком до 18 років ще не встановлені. Наявні на даний момент дані описані в розділі «Фармакодинаміка», але рекомендації щодо дозування надати неможливо.

*Тику, пов'язані з розладом Туретта.* Безпека та ефективність лікарського засобу Мінтегра у дітей та підлітків віком від 6 до 18 років ще не встановлені. Наявні на даний момент дані описані в розділі «Фармакодинаміка», але рекомендації щодо дозування надати неможливо.

#### Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти з порушеннями функції печінки.* Пацієнтам із легким або середнім ступенем тяжкості печінкової недостатності корекція дози не потрібна. Для надання рекомендацій пацієнтам із важкими порушеннями функції печінки недостатньо наявних даних. Дозу цим пацієнтам слід підбирати обережно. Пацієнтам із важкими порушеннями функції печінки максимальну добову дозу 30 мг застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

*Пацієнти з порушеннями функції нирок.* Фармакокінетичні характеристики арипіпразолу і дегідроарипіпразолу однакові як у пацієнтів із важкими захворюваннями нирок, так і у молодих здорових добровольців. Пацієнтам із порушеннями 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 встановлені. Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових добровольців літнього віку і молодших пацієнтів відсутні. Також відсутні видимі відмінності у фармакокінетиці серед різних вікових груп пацієнтів із шизофренією. Беручи до уваги більш високу чутливість цієї групи пацієнтів, слід розглянути доцільність застосування більш низьких початкових доз лікарського засобу, якщо цьому не перешкоджають інші клінічні фактори (див. розділ «Особливості застосування»).

*Стать.* Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових чоловіків і жінок відсутні. Також не виявлено впливу статі на фармакокінетику арипіпразолу у пацієнтів із шизофренією. Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

*Куріння.* Фармакокінетична оцінка популяції не виявила клінічно значущого впливу на

фармакокінетику арипіразолу, пов'язаного з курінням. З огляду на шлях метаболізму арипіразолу, курцям корекція дозування не потрібна (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

У разі одночасного введення потужних індукторів CYP3A4 з арипіразолом дозу арипіразолу слід підвищити. Якщо зі схеми комбінованого лікування вилучається індуктор CYP3A4, дозу арипіразолу потрібно знизити до рекомендованої (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## **Діти**

Лікарський засіб Мінтегра призначають для лікування шизофренії у підлітків віком від 15 років і для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів біполярного розладу I типу у підлітків віком від 13 років протягом 12 тижнів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Лікування слід розпочинати з дози 2 мг (використовуючи пероральний розчин арипіразолу 1 мг/мл).

## **Передозування**

Були повідомлення про випадкове або навмисне передозування арипіразолом при одноразовому прийомі до 1260 мг, що не супроводжувалося летальним наслідком. Медично важливі симптоми включали летаргію, підвищення артеріального тиску, сонливість, тахікардію, нудоту, блювання та діарею. Крім того, описані випадки передозування арипіразолом у дітей (прийом до 195 мг), що не призводили до летального наслідку. До потенційно небезпечних симптомів передозування належать сонливість, короткочасна втрата свідомості та екстрапірамідні розлади.

*Лікування.* При передозуванні потрібна підтримувальна терапія, забезпечення адекватної прохідності дихальних шляхів, оксигенація, штучна вентиляція легень і симптоматичне лікування. Слід враховувати можливість залучення в передозуванні декількох лікарських засобів. негайно слід розпочати моніторинг показників роботи серця з реєстрацією ЕКГ для виявлення аритмій. Після підтвердженого або передбачуваного передозування арипіразолом необхідне ретельне медичне спостереження до зникнення всіх симптомів.

Активоване вугілля (50 г), введене через 1 годину після прийому арипіразолу, зменшує AUC і рівень  $C_{max}$  у крові арипіразолу на 51 % і 41 % відповідно, тому рекомендується його застосування при передозуванні.

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



## **Побічні реакції**

Найчастішими побічними реакціями були акатизія і нудота, кожна з яких проявлялася більше ніж у 3 % пацієнтів, які приймали арипіпразол перорально.

Всі побічні реакції наведено за системою класів і органів та частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними). У рамках кожної групи частоти побічні реакції наведено в порядку зменшення серйозності.

Частоту побічних реакцій протягом постмаркетингового застосування не можна визначити, оскільки інформацію про побічні реакції отримують зі спонтанних повідомлень. Отже, частота цих побічних реакцій класифікується як «частота невідома».

*З боку органів зору:* часто – нечіткість зору; нечасто – диплопія, світлобоязнь; частота невідома – окулогірний криз.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* нечасто – гикавка; частота невідома – аспіраційна пневмонія, ларингоспазм, орофарингеальний спазм.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – запор, диспепсія, нудота, підвищене слиновиділення, блювання; частота невідома – панкреатит, дисфагія, діарея, дискомфорт у ділянці живота, дискомфорт у ділянці шлунка.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* частота невідома – печінкова недостатність, гепатит, жовтяниця.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* частота невідома – нетримання сечі, затримка сечі.

*З боку ендокринної системи:* нечасто – гіперпролактинемія, зниження рівня пролактину в крові; частота невідома – діабетична гіперосмолярна кома, діабетичний кетоацидоз.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* часто – цукровий діабет; нечасто – гіперглікемія; частота невідома – гіпонатріємія, анорексія.

*З боку нервової системи:* часто – акатизія, екстрапірамідні розлади, тремор, головний біль, седація, сонливість, запаморочення; нечасто – дистонія, пізня дискінезія, синдром неспокійних ніг; частота невідома – ЗНС, великий епілептичний напад, серотоніновий синдром, порушення мовлення.

*З боку психіки:* часто – безсоння, тривожність, занепокоєння; нечасто – депресія, гіперсексуальність; частота невідома – суїцидальні спроби, суїцидальні думки та суїцид, патологічна ігromанія, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, непереборний потяг до покупок, дромоманія, агресія, ажитація, нервозність.

*З боку серця:* нечасто – тахікардія; частота невідома – раптова смерть нез'ясованої етіології, поліморфна шлуночкова тахікардія типу пірует, подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, зупинка серця, брадикардія.

*З боку судин:* нечасто – ортостатична гіпотензія; частота невідома – венозна тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен), артеріальна гіпертензія, непритомність.

*З боку крові та лімфатичної системи:* частота невідома – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* частота невідома – алергічні реакції (наприклад, анафілактична реакція, ангіоедема, включаючи набряк язика, набряк обличчя, свербіж або кропив'янка).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* частота невідома – висипання, реакція світлочутливості, алопеція, підвищена пітливість, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* частота невідома – рабдоміоліз, міалгія, скутість.

*Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан:* частота невідома – синдром відміни лікарських засобів у новонароджених.

*З боку репродуктивної системи:* частота невідома – пріапізм.

*Загальні розлади:* часто – втома; частота невідома – розлади терморегуляції (гіпотермія, пірексія), біль у грудях, периферичний набряк.

*Лабораторні показники:* частота невідома – підвищення концентрації глюкози в крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, коливання концентрації глюкози в крові, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), підвищення аланінамінотрансферази, збільшення аспаратамінотрансферази, підвищення  $\gamma$ -глутамілтрансферази, підвищення лужної фосфатази, збільшення або зменшення маси тіла.

#### *Інші дані*

Побічні реакції, виявлені під час лікування арипіпразолом, включають підвищення летальності у пацієнтів літнього віку з деменцією, гіперглікемією і цукровим діабетом (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Опис окремих побічних реакцій

##### Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)

*Шизофренія.* У 52-тижневому контрольованому дослідженні у пацієнтів, які отримували арипіпразол, частота розвитку ЕПС, включаючи паркінсонізм, акатизію, дистонію та дискінезію, була нижчою (25,7 %) порівняно з пацієнтами, які отримували галоперидол (57,3 %). У тривалому 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні частота ЕПС була 19 % серед пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, та 13,1 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. В іншому 26-тижневому контрольованому дослідженні частота ЕПС була 14,8 % у пацієнтів, які застосовували арипіпразол, і 15,1 % у пацієнтів, які застосовували оланзапін.

*Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу.* У контрольованому 12-тижневому дослідженні частота ЕПС становила 23,5 % у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, і 53,3 % у пацієнтів, які отримували галоперидол. В іншому 12-тижневому дослідженні частота виникнення ЕПС становила 26,6 % у пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 17,6 % у пацієнтів, які отримували літій. У довготривалій 26-тижневій фазі тестування плацебо-контрольованого дослідження частота ЕПС становила 18,2 % у пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 15,7 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

## *Акатизія*

У плацебо-контрольованих дослідженнях частота акатизії у пацієнтів з біполярним розладом становила 12,1 % при лікуванні арипіпразолом та 3,2 % у групі плацебо. У пацієнтів, які страждають на шизофренію, частота акатизії становила 6,2 % при застосуванні арипіпразолу та 3,0 % у групі плацебо.

## *Дистонія*

Ефект класу лікарських засобів: у вразливих пацієнтів протягом перших кількох днів лікування можуть виникати симптоми дистонії, тривалі аномальні скорочення груп м'язів. Симптоми дистонії включають спазм м'язів шиї, що іноді прогресують до напруги горла, утруднене ковтання, утруднене дихання та/або висовування язика. Хоча ці симптоми можуть проявлятися при низьких дозах, вони виникають частіше і з більшою вираженістю при більш високих дозах антипсихотичних лікарських засобів першого покоління. Підвищений ризик виникнення гострої дистонії спостерігається у чоловіків та пацієнтів молодших вікових груп.

## *Пролактин*

У клінічних випробуваннях за затвердженими показаннями та протягом післяреєстраційного періоду спостерігали як збільшення, так і зменшення рівня пролактину в сироватці крові порівняно з його початковим рівнем.

## *Лабораторні параметри*

Порівняння лабораторних параметрів (включаючи ліпідний спектр) у пацієнтів, які отримували арипіпразол і плацебо, не виявило потенційно клінічно значущих відмінностей. Підвищення рівня КФК у більшості випадків минуло і безсимптомне, спостерігалось у 3,5 % пацієнтів, які приймали арипіпразол, у групі плацебо цей показник склав 2,0 %.

## Пацієнти дитячого віку

### *Шизофренія у підлітків віком від 15 років*

У короткотривалому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, в якому брали участь 302 підлітки (віком від 13 до 17 років) із шизофренією, частота та тип побічних реакцій були подібними до таких у дорослих, за винятком нижченаведених реакцій, що частіше спостерігалися у підлітків, ніж у дорослих, які застосовували арипіпразол (частіше, ніж плацебо). До таких реакцій належать сонливість/седативна дія та екстрапірамідні розлади (дуже часто), а також сухість у роті, підвищений апетит, ортостатична гіпотензія (часто).

Профіль безпеки лікарського засобу, визначений у 26-тижневому відкритому дослідженні, був схожий із профілем безпеки, визначеним у короткостроковому плацебо-контрольованому дослідженні.

Профіль безпеки, визначений у довгостроковому подвійно сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, також був аналогічним, за винятком таких побічних реакцій, які зустрічалися часто і частіше спостерігалися у дітей і підлітків, порівняно з групою, яка одержувала плацебо: зниження маси тіла, підвищення рівня інсуліну в крові, аритмія і лейкопенія.

В об'єднаній групі підлітків із шизофренією у віці 13–17 років при експозиції лікарського засобу до 2 років частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл)

становила 29,5 % і 48,3 % відповідно.

У підлітків із шизофренією віком 13–17 років, які отримували від 5 до 30 мг арипіпразолу протягом періоду до 72 місяців, частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 25,6 % і 45,0 % відповідно.

У двох клінічних дослідженнях за участю підлітків (віком 13–17 років) із шизофренією і біполярним розладом, які застосовували арипіпразол, частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 37,0 % і 59,4 % відповідно.

#### *Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу у підлітків віком від 13 років*

Частота та тип побічних реакцій у підлітків із біполярним розладом I типу були подібними до таких у дорослих, за винятком таких побічних реакцій: дуже часто ( $\geq 1/10$ ) — сонливість (23,0 %), екстрапірамідні розлади (18,4 %), акатизія (16,0 %) та втома (11,8 %); часто ( $\geq 1/100$ , <1/10) — біль у верхній частині живота, підвищене серцебиття, збільшення маси тіла, підвищення апетиту, посмикування м'язів та дискінезія.

Побічні реакції, які, можливо, є дозозалежними: екстрапірамідні розлади (частота розвитку при застосуванні арипіпразолу в дозі 10 мг – 9,1 %, 30 мг – 28,8 %, при застосуванні плацебо — 1,7 %); акатизія (частота розвитку при застосуванні арипіпразолу 10 мг – 12,1 %, 30 мг — 20,3 %, плацебо – 1,7 %).

Середнє значення зміни маси тіла у підлітків з біполярним розладом I типу на 12-му та 30-му тижні лікування арипіпразолом склало 2,4 кг та 5,8 кг, а в групі плацебо — 0,2 кг та 2,3 кг відповідно.

У педіатричній популяції частіше спостерігали сонливість та втому у пацієнтів з біполярним розладом порівняно з шизофренією.

У педіатричних пацієнтів віком 10–17 років при експозиції лікарського засобу до 30 тижнів частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 28,0 % і 53,3 % відповідно.

#### *Патологічна схильність до азартних ігор та інші порушення контролю імпульсної поведінки*

Пацієнти, які приймають арипіпразол, можуть відчувати патологічну схильність до азартних ігор, підвищення сексуального потягу (гіперсексуальність), схильність до компульсивних покупок і компульсивного переїдання.

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання**

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

**Упаковка**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Заявник**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

**Виробник**

Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармасьютікал Продактс С.А.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності**

П.О. Бокс 3012 Ларіса Індастріал Ареа, Ларіса, 41004, Греція.