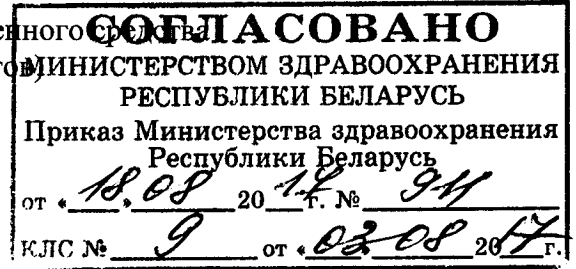


ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для специалистов)

**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Арипегис® таблетки 10 мг

Арипегис® таблетки 15 мг

Международное непатентованное название (МНН): арипипразол (aripiprazole)

2. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Действующее вещество: 10 мг или 15 мг арипипразола в каждой таблетке.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки

Арипегис® таблетки 10 мг: белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, без или почти без запаха, с гравировкой стилизованной буквы Е и номера 562 на одной стороне таблетки.

Арипегис® таблетки 15 мг: белые или почти белые круглые плоские с фаской таблетки, без или почти без запаха, с гравировкой стилизованной буквы Е и номера 563 на одной стороне таблетки.

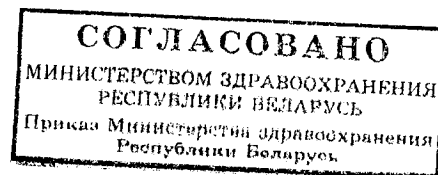
4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

- Арипегис® показан для лечения шизофрении у взрослых и подростков в возрасте от 15 лет и старше.
- Арипегис® показан для лечения маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени при биполярных расстройствах I типа, а также для предотвращения возникновения новых маниакальных эпизодов у взрослых, страдающих в основном маниакальными эпизодами, которые поддаются лечению арипипразолом (см. раздел 5.1).
- Арипегис® показан для лечения маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени при биполярных расстройствах I типа у подростков в возрасте 13 лет и старше. Продолжительность лечения не должна превышать 12 недель.

4.2 Способ применения и дозировкаРежим дозирования:Взрослые:

Шизофрения: рекомендуемая начальная доза лекарственного средства Арипегис® составляет 10 или 15 мг/сутки с поддерживающей дозой 15 мг/сутки, которая назначается один раз в день независимо от приема пищи.

Арипегис® эффективен в дозе от 10 до 30 мг/сутки. При назначении лекарственного средства в дозах, превышающих 15 мг в сутки, не было выявлено увеличения эффективности. Однако 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:

Рекомендуемая начальная доза лекарственного средства Арипегис® составляет 15 мг один раз в сутки независимо от приема пищи в качестве монотерапии или в комбинированном лечении (см. раздел 5.1). У некоторых пациентов лучший эффект достигается при назначении более высоких доз. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Предотвращение рецидивов маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа:

Для предотвращения возникновения рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, принимающих арипипразол в качестве монотерапии или в комбинации, следует продолжать прием лекарственного средства, не меняя дозировку.

Коррекцию суточной дозировки, включая снижение дозы, следует рассматривать на основании клинического статуса пациента.

Дети и подростки:

При шизофрении у подростков в возрасте 15 лет и старше:

Рекомендуемая доза лекарственного средства Арипегис® составляет 10 мг/сутки и назначается один раз в день независимо от приема пищи. Лечение следует начинать с 2 мг (так как это невозможно осуществить с помощью таблеток Арипегис®, следует использовать раствор для приема внутрь, содержащий арипипразол) в течение 2 дней, после чего титровать дозу 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 5.1).

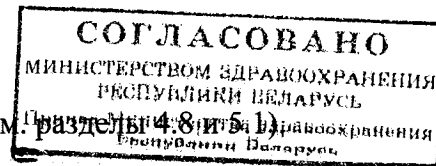
Арипегис® эффективен в дозах от 10 до 30 мг/сутки. При назначении лекарственного средства в дозах, превышающих 10 мг в сутки, не было выявлено увеличения эффективности у подростков. Однако у отдельных пациентов лучший эффект достигается при назначении более высоких доз.

Арипегис® не рекомендуется использовать у пациентов младше 15 лет вследствие недостаточного количества данных по безопасности и эффективности лекарственного средства (см. разделы 4.8 и 5.1).

При маниакальных эпизодах при биполярном расстройстве I типа у подростков в возрасте 13 лет и старше:

Рекомендуемая доза лекарственного средства Арипегис® составляет 10 мг/сутки и назначается один раз в день независимо от приема пищи. Лечение следует начинать с 2 мг (так как это невозможно осуществить с помощью таблеток Арипегис®, следует использовать раствор для приема внутрь, содержащий арипипразол) в течение 2 дней, после чего титровать дозу 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 у подростков, а при дозе 30 мг/сутки наблюдалось выраженное повышение тяжелых побочных реакций, включая реакции, связанные с экстрапирамидными расстройствами, сонливость, и увеличение массы тела (см. раздел 4.8). Поэтому дозы, превышающие 10 мг/сутки, должны назначаться только в исключительных случаях под пристальным медицинским контролем (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1). У более молодых пациентов повышен риск развития побочных реакций, связанных с арипипразолом.



Поэтому Арипегис® не рекомендуется пациентам младше 13 лет (см. разделы 4.8 и 5.1).

Повышенная раздражительность при аутизме:

Эффективность и безопасность арипипразола у детей и подростков младше 18 лет еще не установлена. Имеющиеся данные представлены в разделе 5.1, но рекомендации по дозированию отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени:

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется коррекция дозы лекарственного средства. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью нет достаточного количества данных для разработки рекомендаций. Дозирование у таких пациентов следует осуществлять с осторожностью. Тем не менее, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью максимальную суточную дозу, составляющую 30 мг, следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек:

У пациентов с нарушением функции почек не требуется коррекция дозы лекарственного средства.

Пожилые пациенты:

Эффективность применения арипипразола для лечения шизофрении и биполярного расстройства I типа у пациентов 65 лет и старше не установлена. Принимая во внимание повышенную чувствительность данной популяции, лечение следует начинать с более низких доз, если того требуют клинические факторы (см. раздел 4.4).

Пол:

Не требуется коррекция дозы лекарственного средства в зависимости от пола пациента (см. раздел 5.2).

Курение:

Учитывая путь метаболизма арипипразола, нет необходимости корректировать дозу лекарственного средства для курящих пациентов (см. раздел 4.5).

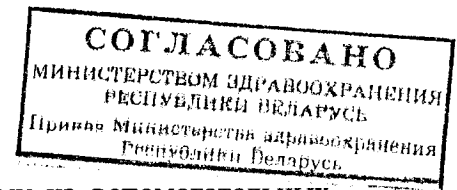
Режим дозирования при лекарственных взаимодействиях, связанных с комбинированной терапией:

При одновременном назначении сильных ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6 с арипипразолом дозу последнего необходимо снизить. При отмене ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6, применявшихся в комбинированной терапии с арипипразолом, дозу последнего следует увеличить (см. раздел 4.5).

При одновременном назначении сильных индукторов CYP3A4 с арипипразолом дозу арипипразола необходимо увеличить. При отмене индукторов CYP3A4, применявшихся в комбинированной терапии с арипипразолом, дозу арипипразола следует уменьшить до рекомендуемой (см. раздел 4.5).

Способ применения:

Лекарственное средство Арипегис® предназначается для приема внутрь независимо от приема пищи.



4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, приведенных в разделе 6.1.

4.4 Меры предосторожности

На фоне приема антипсихотических средств улучшение клинического состояния пациента может занять от несколько дней до нескольких недель. На протяжении этого периода следует тщательно контролировать состояние пациентов.

Суицидальное поведение:

Для психических заболеваний и аффективных расстройств характерно суицидальное поведение, которое иногда отмечалось в начале применения или смене антипсихотического лечения, включая прием арипипразола (см. раздел 4.8). Антипсихотическое лечение пациентов, входящих в группу высокого риска суицидального поведения, должно сопровождаться тщательным наблюдением. Результаты эпидемиологического исследования не выявили повышенный суицидальный риск при приеме арипипразола по сравнению с другими антипсихотическими лекарственными средствами у взрослых пациентов с шизофренией или биполярным расстройством. Нет достаточного количества педиатрических данных для оценки этого риска у молодых пациентов (младше 18 лет), однако имеются данные, указывающие на то, что суицидальный риск сохраняется после первых 4 недель лечения атипичными антипсихотическими средствами, в том числе и арипипразолом.

Сердечно-сосудистые заболевания:

Следует с осторожностью назначать арипипразол пациентам с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями (наличие в анамнезе инфаркта миокарда или ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности или нарушений проводимости), с цереброваскулярными заболеваниями, состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия и прием гипотензивных лекарственных средств), или к артериальной гипертензии, включая злокачественную или прогрессирующую.

При приеме антипсихотических лекарственных средств сообщалось о случаях развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Поскольку прием антипсихотических средств часто связан с риском развития ВТЭ, перед началом лечения арипипразолом и во время терапии необходимо определить все возможные факторы риска ВТЭ, после чего принять профилактические меры.

Нарушения сердечной проводимости (удлинение интервала QT):

В клинических исследованиях арипипразола частота удлинения интервала QT была сопоставима с плацебо. Как и в случае приема других антипсихотических средств, следует с осторожностью назначать арипипразол пациентам с удлинением интервала QT в семейном анамнезе (см. раздел 4.8).

Поздняя дискинезия:

За период клинических исследований продолжительностью один год или менее сообщения о развитии дискинезии при применении арипипразола поступали нечасто. В случае если признаки и симптомы поздней дискинезии появляются у пациентов, принимающих арипипразол, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения. После прекращения лечения данные симптомы могут временно ухудшиться или даже возникнуть впервые.



Другие экстрапирамидные симптомы:

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

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС):

ЗНС представляет собой симптомокомплекс с возможным смертельным исходом, связанный с приемом антипсихотических лекарственных средств. При применении арипипразола в клинических исследованиях ЗНС отмечался редко. Клинической манифестацией ЗНС является гиперпирексия, ригидность мышц, изменение психического состояния и проявление расстройств вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение, нарушение сердечного ритма). Дополнительные признаки могут включать повышение уровня креатинфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Тем не менее, сообщалось о повышении уровня креатинфосфокиназы и рабдомиолизе, которые не всегда были связаны с ЗНС. В случае, если у пациента развились признаки и симптомы, указывающие на ЗНС, или наблюдается необъяснимое повышение температуры без дополнительных клинических признаков ЗНС, необходимо прекратить прием всех антипсихотических лекарственных средств, включая арипипразол.

Судороги:

При применении арипипразола в клинических исследованиях сообщалось о нечастых случаях развития судорог. Таким образом, арипипразол следует с осторожностью назначать пациентам с эпилепсией в анамнезе или с заболеваниями, сопровождающимися судорогами.

Пожилые пациенты с психозами, связанными со слабоумием:

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 плацебо. Смертность в группе пациентов, получавших арипипразол, составила 3,5% по сравнению с 1,7% в группе плацебо. Несмотря на то, что причины смерти варьировали, чаще всего смерть наступала либо вследствие инфекции (например, пневмония), либо имела сердечно-сосудистую этиологию (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть) (см. раздел 4.8).

Цереброваскулярные нежелательные реакции:

В том же исследовании сообщалось о развитии цереброваскулярных нежелательных реакций (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), в том числе со смертельным исходом. Средний возраст пациентов составил 84 года, возрастной диапазон: 78-88 лет. В целом, в данных исследованиях у 1,3% пациентов, принимавших арипипразол, развились цереброваскулярные нежелательные реакции, по сравнению с 0,6% пациентов из группы плацебо. Данная разница не была статистически значимой. Тем не менее, в одном из этих исследований (исследование с фиксированной дозой), у пациентов, принимавших арипипразол, наблюдалась значительная дозозависимая связь между цереброваскулярными нежелательными реакциями и лекарственным средством (см. раздел 4.8).

Арипипразол не предназначен для лечения психозов, связанных со слабоумием.

Гипергликемия и сахарный диабет:

У пациентов, принимающих атипичные антипсихотические лекарственные средства, включая арипипразол, отмечалась гипергликемия, в некоторых случаях выраженная и связанная с кетоацидозом, гипертонической комой или смертью. Факторы риска, которые могут приводить к тяжелым осложнениям, включают диабет в семейном анамнезе и ожирение. В клинических исследованиях арипипразола не было выявлено значительных различий в частоте развития связанных с гипергликемией нежелательных реакций (включая диабет) или ненормальных уровней сахара в крови по сравнению с плацебо. У пациентов, получающих арипипразол и другие атипичные антипсихотические средства, отсутствует точная оценка риска развития нежелательных реакций, связанных с гипергликемией. Поэтому невозможно провести прямые сравнения. Следует наблюдать за пациентами, принимающими атипичные антипсихотические средства, включая арипипразол, для своевременного выявления симптомов и признаков гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). Также следует регулярно контролировать уровень глюкозы у пациентов, имеющих сахарный диабет или факторы риска развития сахарного диабета (см. раздел 4.8).

Гиперчувствительность:

Как и в случае применения других лекарственных средств, при назначении арипипразола могут возникнуть реакции гиперчувствительности, проявляющиеся симптомами аллергии (см. раздел 4.8).

Увеличение массы тела:

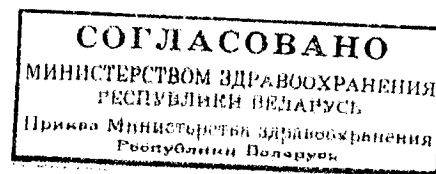
Увеличение массы тела часто наблюдается у пациентов с шизофренией и биполярными маниакальными расстройствами вследствие коморбидности, использования антипсихотических средств, вызывающих повышение массы тела, а также вследствие плохой заботы о здоровье. Все это может приводить к серьезным осложнениям. 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 не было выявлено клинически значимого увеличения массы тела, вызванного приемом арипипразола (см. раздел 5.1). В клинических исследованиях подростков с манией при биполярном расстройстве увеличение массы тела наблюдалось после 4 недель лечения арипипразолом. При клинически значимом увеличении массы тела следует рассмотреть вопрос о снижении дозы (см. раздел 4.8).

Дисфагия:

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

Патологическая склонность к азартным играм:

В пострегистрационном периоде поступали сообщения о патологической склонности к азартным играм у пациентов, принимавших арипипразол, независимо от наличия этой склонности в анамнезе. Пациенты со склонностью к азартным играм в анамнезе относятся к группе повышенного риска и нуждаются в пристальном медицинском контроле (см. раздел 4.8).



Пациенты с коморбидными расстройствами (синдром дефицита внимания и гиперактивности - СДВГ) при биполярных расстройствах типа I:

Несмотря на высокую частоту коморбидности биполярных расстройств типа I и СДВГ, имеются лишь ограниченные данные по безопасности одновременного применения арипипразола и стимулянтов. Таким образом, при комбинировании таких лекарственных средств следует проявлять исключительную осторожность.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Поскольку арипипразол является антагонистом альфа-1-адренергических рецепторов, он способен усиливать действие некоторых антигипертензивных лекарственных средств.

Учитывая тот факт, что арипипразол действует преимущественно на ЦНС, его необходимо с осторожностью применять в комбинациях с другими лекарственными средствами центрального действия, вызывающими седативные нежелательные реакции, а также с алкоголем (см. раздел 4.8).

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме арипипразола с лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT или дисбаланс электролитов.

Способность других лекарственных средств влиять на арипипразол:

Фамотидин:

Антагонист H₂-гистаминовых рецепторов, блокирующий выработку соляной кислоты, снижает скорость абсорбции арипипразола. Однако полагают, что данный эффект не имеет клинической значимости.

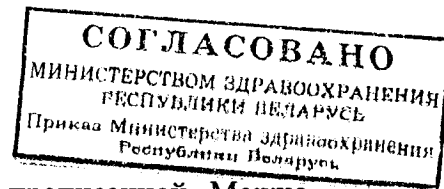
В метаболизме арипипразола участвуют несколько путей биотрансформации, включающих ферменты CYP2D6 и CYP3A4, но не CYP1A. Таким образом, нет необходимости корректировать дозу лекарственного средства для курящих пациентов.

Хинидин и другие ингибиторы фермента 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%. При одновременном приеме хинидина с арипипразолом дозу последнего следует уменьшать приблизительно наполовину. Можно ожидать, что другие сильные ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, обладают сходными эффектами и, как следствие, таким же образом необходимо снижать дозу арипипразола.

Кетоконазол и другие ингибиторы фермента CYP3A4:

В 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 принятии решения о совместном назначении кетоконазола или других сильных ингибиторов CYP3A4 с арипипразолом, потенциальная польза должна превышать возможные риски для пациента. При одновременном приеме кетоконазола с арипипразолом



дозу последнего следует уменьшать приблизительно наполовину от прописанной. Можно ожидать, что другие сильные ингибиторы СYP3A4, такие как итраконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, будут обладать сходными эффектами и, как следствие, таким же образом необходимо снижать дозу арипипразола.

После прекращения назначения ингибиторов СYP2D6 и 3A4, дозу арипипразола следует повысить до уровня, применявшегося перед началом комбинированной терапии.

При одновременном назначении с арипипразолом слабых ингибиторов СYP3A4 (например, дилтиазем или эсциталопрам) или СYP2D6, может наблюдаться незначительное повышение концентрации арипипразола.

Карбамазепин и другие индукторы фермента СYP3A4:

После одновременного назначения карбамазепина, являющегося сильным индуктором СYP3A4, с арипипразолом, среднее геометрическое значение C_{max} и AUC арипипразола по сравнению с монотерапией арипипразолом (30 мг), уменьшилось на 68% и 73% соответственно. Подобным образом, при одновременном применении карбамазепина с дегидроарипипразолом, среднее геометрическое значение C_{max} и AUC последнего уменьшилось на 69% и 71%, соответственно, по сравнению с монотерапией арипипразолом.

При одновременном назначении карбамазепина с арипипразолом, дозу арипипразола необходимо увеличивать вдвое. Можно ожидать, что другие сильные индукторы СYP3A4 (такие как рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренз, невирапин и зверобой) обладают сходными эффектами и, как следствие, таким же образом необходимо повышать дозу арипипразола. После прекращения применения индукторов СYP3A4, дозу арипипразола следует снизить до рекомендуемой величины.

При одновременном назначении вальпроата или лития с арипипразолом, клинически значимые изменения концентрации арипипразола отсутствовали.

Серотониновый синдром:

Сообщалось о случаях серотонинового синдрома у пациентов, принимающих арипипразол; развитие возможных признаков и симптомов этого состояния особенно вероятно при совместном использовании арипипразола с другими серотониновыми лекарственными средствами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/ИОЗСН) или с лекарственными средствами, повышающими концентрацию арипипразола в крови (см. раздел 4.8).

Способность арипипразола влиять на другие лекарственные средства:

В клинических исследованиях арипипразол в дозе 10-30 мг/сутки не оказывал значительного действия на метаболизм субстратов фермента СYP2D6 (соотношение декстрометорфан/3-метоксиморфинана), СYP2C9 (варфарин), СYP2C19 (омепразол), и СYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, в исследованиях *in vitro* не было выявлено способности арипипразола и дегидроарипипразола изменять метаболизм, опосредованный ферментом СYP1A2. Таким образом, способность арипипразола клинически значимо влиять на другие лекарственные средства посредством этих ферментов, является маловероятной.

При совместном применении арипипразола с вальпроатом, литием или ламотриджином, не было выявлено клинически значимых изменений концентрации вальпроата, лития и ламотриджина.

4.6 Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Беременность:

Адекватные и хорошо контролируемые исследования арипипразола на беременных женщинах не проводились. Поступали сообщения о врожденных аномалиях, однако причинно-следственную связь данных аномалий с приемом арипипразола установить не удалось. В ходе экспериментальных исследований на животных не исключалась возможность токсического воздействия на внутриутробное развитие (см. раздел 5.3). Следует рекомендовать пациентам обратиться к лечащему врачу в случае, если они забеременеют или будут планировать беременность при приеме арипипразола. Учитывая то, что информация о безопасности применения лекарственного средства у человека недостаточна, а результаты исследования влияния лекарственного средства на репродуктивную функцию у животных сомнительны, данное лекарственное средство не следует применять у беременных. Исключением являются случаи, когда ожидаемая польза терапии у матери несомненно оправдывает возможный риск для плода.

При экспозиции антипсихотическим средством (включая и арипипразол) во время третьего триместра беременности у новорожденных имелся риск развития побочных реакций, таких как экстрапирамидные и/или симптомы отмены, тяжесть и продолжительность которых после родов может варьировать. Также наблюдалась агитация, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, респираторный дистресс и нарушения питания. Вследствие этого, необходимо тщательно контролировать состояние новорожденных.

Грудное вскармливание:

Арипипразол выделяется с грудным молоком. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от грудного вскармливания при приеме арипипразола.

4.7 Влияние на способность управления автотранспортом и работу с механизмами

Как и в случае приема других антипсихотических средств, пациентам следует с осторожностью обращаться с опасными механизмами, включая автомобили, до тех пор, пока они не будут уверены в отсутствии неблагоприятного воздействия арипипразола (см. раздел 4.8). У детей и подростков с биполярными нарушениями типа I повышалась частота развития сонливости и утомляемости (см. раздел 4.8).

4.8 Побочное действие

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:

Частота, указанная ниже, определяется с использованием следующего правила:

очень частые: $\geq 1/10$

частые: $\geq 1/100 - < 1/10$

нечастые: $\geq 1/1000 - < 1/100$

редкие: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$

очень редкие: $\geq 1/10\ 000$

Частота неизвестна: невозможно определить по имеющимся данным

Частоту побочных реакций в пострегистрационном периоде нельзя определить, так как о побочных реакциях сообщалось в спонтанных сообщениях.

Побочные реакции приводятся в таблице:

	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, сопровождающийся распуханием и отеком языка, отек лица, зуд, крапивница)
Нарушения со стороны эндокринной системы		Гиперпролактинемия	Диабетическая гипертосмолярная кома Диабетический кетоацидоз Гипергликемия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Сахарный диабет	Гипергликемия	Гипонатриемия Анорексия Уменьшение массы тела Увеличение массы тела
Нарушения психики	Бессонница Беспокойство Тревога	Депрессия Гиперсексуальность	Суицидальные попытки, суицидальные мысли, самоубийства (см. раздел 4.4) Патологическая склонность к азартным играм Агрессия Возбужденность Нервозность
Нарушения со стороны нервной системы	Акатизия Экстрапирамидные расстройства Тремор Головная боль Седация Сонливость Головокружение	Поздняя дискинезия Дистония	Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) Большой эпилептический припадок Серотониновый синдром нарушение речи
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения	Диплопия	
Нарушения со		Тахикардия	Внезапная необъяснимая

9182 - 2017

11

стороны сердца			смерть Желудочковая тахикардия типа пируэт Удлинение интервала QT Желудочковые аритмии Остановка сердца Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов		Ортостатическая гипотензия	Венозная тромбоэмболия (включая эмболию легочных артерий и тромбоз глубоких вен) Гипертензия Синкопы
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 Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) Повышение гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) Повышение щелочной фосфатазы
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Рабдомиолиз Миалгия Скованность
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих			Недержание мочи Задержка мочи

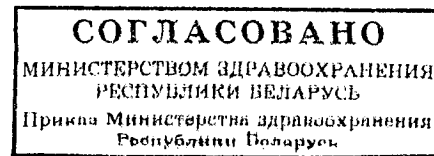
путей			
Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния			Синдром отмены у новорожденных (см. раздел 4.6)
Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочной железы			Приапизм
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Нарушения терморегуляции (гипотермия, пирексия) Боль в грудной клетке Периферические отеки
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований			Повышение уровня глюкозы в крови Повышение уровня гликозилированного гемоглобина Повышенная вариабельность уровня глюкозы в крови Повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови

Описание избранных побочных реакций:*Экстрапирамидные симптомы (ЭПС):**При шизофрении:*

В длительном 52-недельном контролируемом исследовании частота развития ЭПС, включая паркинсонизм, акатизию, дистонию и дискинезию, у пациентов, получавших арипипразол, в целом была ниже (25,8%) по сравнению с частотой у пациентов, принимавших галоперидол (57,3%). В длительном 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании частота ЭПС составила 19% для арипипразола и 13,1% для плацебо. В другом длительном 26-недельном контролируемом исследовании частота возникновения ЭПС составила 14,8% для арипипразола и 15,1% для оланзапина.

При маниакальных эпизодах на фоне биполярного расстройства I типа:

В 12-недельном контролируемом исследовании частота возникновения ЭПС составила 23,5% для пациентов, получавших арипипразол, и 53,3% - для пациентов, принимавших галоперидол. В другом 12-недельном исследовании частота возникновения ЭПС составила 26,6% для пациентов, принимавших арипипразол, и 17,6% - для пациентов, принимавших литий. В длительной 26-недельной поддерживающей фазе плацебо-контролируемого исследования частота ЭПС составила 18,2% для арипипразола и 15,7% - для плацебо.

**Акатизия:**

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

Дистония:**Эффект класса лекарственных средств:**

У чувствительных пациентов в течение первых нескольких дней лечения могут появиться симптомы дистонии, длительные аномальные сокращения групп мышц. Симптомы дистонии включают: спазмы мышц шеи, иногда прогрессирующие до сжатия горла, сложностей при глотании и дыхании и/или выступание языка. Несмотря на то, что эти симптомы могут проявляться при назначении низких доз, они чаще встречаются и тяжелее протекают при введении более высоких доз сильных антипсихотических лекарственных средств первого поколения. У пациентов мужского пола и в группах более молодого возраста наблюдался повышенный риск развития острой дистонии.

Пролактин:

В клинических исследованиях по зарегистрированным показаниям арипипразола, а также в пострегистрационном периоде сообщалось как о повышении, так и о понижении уровня пролактина в сыворотке крови, по сравнению с его исходным уровнем.

Лабораторные параметры:

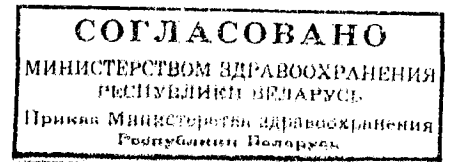
Проведившиеся сравнения арипипразола с плацебо, в которых сопоставлялось количество пациентов с потенциально клинически значимыми изменениями в значениях рутинных лабораторных тестов (см. раздел 5.1), не выявили важных с медицинской точки зрения различий. У 3,5% пациентов, принимавших арипипразол, отмечалось увеличение уровня креатинфосфокиназы, которое в большинстве случаев было преходящим и бессимптомным, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 2,0%.

Дети и подростки:***Шизофрения у подростков в возрасте 15 лет и старше:***

В кратковременном плацебо-контролируемом клиническом исследовании, включающем 302 пациента подросткового возраста (13-17 лет) с шизофренией, частота и тип нежелательных эффектов были сходны с таковыми у взрослых пациентов за исключением приведенных 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 в 26-недельном открытом продолженном исследовании был сходен с профилем безопасности, наблюдаемым при кратковременном плацебо-контролируемом исследовании.

Профиль безопасности по результатам долгосрочного, двойного слепого клинического исследования с контролем плацебо, также был сходным, за исключением следующих часто встречавшихся ($\geq 1/100$, $< 1/10$) побочных реакций, которые чаще наблюдались у детей и подростков, по сравнению с группой, получавшей плацебо: уменьшение массы тела, повышение уровня инсулина в крови, аритмия и лейкопения.



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

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

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

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

Частота и тип нежелательных эффектов 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 эффекты, возможно, являются дозозависимыми: экстрапирамидные расстройства (частота развития 10 мг - 9.1%, 30 мг - 28.8%, плацебо - 1.7%); акатизия (частота развития 10 мг - 12.1%, 30 мг - 20.3%, плацебо - 1.7%).

Средние изменения массы тела у подростков с биполярным расстройством типа I на 12 и 30 неделе лечения арипипразолом составляли 2.4 кг и 5.8 кг, а для плацебо – соответственно 0.2 кг и 2.3 кг.

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

У педиатрических пациентов в возрасте 10-17 лет при экспозиции до 30 недель частота понижения уровня пролактина у девочек (<3 нг/мл) и у мальчиков (<2 нг/мл) соответственно составляла 28.0% и 53.3%.

Сообщение о побочных реакциях

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях лекарственного средства является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

4.9 Передозировка

В клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде сообщалось о случайной или намеренной острой передозировке арипипразолом (без других лекарственных средств) у взрослых пациентов. При этом дозы достигали 1,260 мг, смертельных исходов не было.

Симптомы передозировки:

Потенциально важные с медицинской точки зрения признаки и симптомы, наблюдаемые при передозировке, включали заторможенность, повышение артериального давления, сонливость, тахикардию, тошноту, рвоту и диарею. Кроме того, сообщалось о случайной передозировке арипипразолом (до 195 мг) у детей, без смертельных исходов. Потенциально

серьезные с медицинской точки зрения признаки и симптомы, наблюдаемые при передозировке у детей, включали сонливость, преходящую потерю сознания и экстрапирамидные симптомы.

Лечение передозировки:

Следует сосредоточить на поддерживающей терапии, устранении симптомов, а также на поддержании адекватной проходимости воздушных путей, оксигенации и вентиляции. Необходимо учитывать возможность участия в передозировке нескольких лекарственных средств. Поэтому следует сразу же организовать мониторинг сердечно-сосудистой деятельности с постоянным ЭКГ-мониторингом для выявления возможных аритмий. При любой подтвержденной или подозреваемой передозировке тщательное медицинское наблюдение за состоянием пациента и мониторинг основных физиологических функций следует продолжать до полного устранения последствий передозировки.

Активированный уголь (50 г), назначенный через один час после приема арипипразола, снижает C_{\max} арипипразола приблизительно на 41%, а AUC - на 51%. На этом основании можно предположить, что активированный уголь может быть эффективным средством для лечения передозировки.

Несмотря на то, что информация о влиянии гемодиализа при лечении передозировки арипипразолом отсутствует, маловероятно, что гемодиализ окажется эффективным в данной ситуации, поскольку арипипразол в высокой степени связывается с белками плазмы крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:

Психолептические средства. Прочие антипсихотические средства.

АТХ/АТС код: N05AX12

Механизм действия:

Предполагается, что эффективность арипипразола при шизофрении и биполярном расстройстве I типа достигается за счет комбинации частичной агонистической активности на уровне D2-дофаминовых и 5HT_{1a}-серотониновых рецепторов и антагонистической активностью на уровне 5HT_{2a}-серотониновых рецепторов. В экспериментальных исследованиях на животных арипипразол проявлял антагонизм в отношении дофаминергической гиперактивности и агонизм в отношении дофаминергической гипоактивности. Арипипразол продемонстрировал высокую аффинность *in vitro* по отношению к дофаминовым D2- и D3-рецепторам, серотониновым 5-HT_{1a}- и 5-HT_{2a}-рецепторам и умеренную аффинность к дофаминовым D4-, серотониновым 5-HT_{2c}- и 5-HT₇-, α 1-адренорецепторам и гистаминовым H₁-рецепторам. Арипипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием заметной аффинности к мускариновым рецепторам. Некоторые другие клинические эффекты арипипразола можно объяснить взаимодействием лекарственного средства с рецепторами, отличными от подтипов дофамина и серотонина.

Фармакодинамические свойства:

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 связывание ¹¹C-раклоприда, являющегося лигандом D2/D3-дофаминовых рецепторов, с

хвостатым ядром и скорлупой, что определялось методом позитронно-эмиссионной томографии.

Клиническая эффективность и безопасность:

Шизофрения:

В трех коротких (от 4 до 6 недель) плацебо-контролируемых исследованиях, включавших 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 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 на галоперидоле (30%). Фактические баллы по оценочным шкалам, включая PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов) и оценочную шкалу депрессии Монгомери - 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 больше снижал частоту рецидивов: 34% в группе арипипразола и 57% - в группе плацебо.

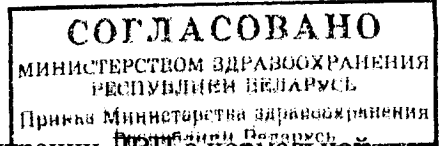
Увеличение массы тела:

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.

- **Общий холестерин:** частота изменений концентрации общего холестерина с нормальной (<5,18 ммоль/л) до высокой ($\geq 6,22$ ммоль/л) составила 2,5% для арипипразола и 2,8% - для плацебо. Среднее изменение от исходного значения равнялось -0,15 ммоль/л (95% доверительный интервал (ДИ): -0,182, -0,115) для арипипразола, и -0,11 (95% ДИ: -0,148, -0,066) - для плацебо.
- **Уровень триглицеридов натощак:** частота изменений концентрации триглицеридов натощак с нормальной (<1,69 ммоль/л) до высокой ($\geq 2,26$ ммоль/л) составила 7,0% для арипипразола и 7,0% - для плацебо. Среднее изменение от исходного значения равнялось -0,11 ммоль/л (95% доверительный интервал (ДИ): -0,182, -0,046) для арипипразола, и -0,07 (95% ДИ: -0,148, 0,007) - для плацебо.



- Липопротеины высокой плотности: частота изменений концентрации ЛВП с нормальной (<1,04 ммоль/л) до высокой ($\geq 1,04$ ммоль/л) составила 11,4% для арипипразола и 12,5% - для плацебо. Среднее изменение от исходного значения равнялось -0,03 ммоль/л (95% доверительный интервал (ДИ): -0,046, -0,017) для арипипразола, и -0,04 (95% ДИ: -0,056, -0,022) - для плацебо.
- Уровень липопротеинов низкой плотности натошак: частота изменений концентрации ЛНП с нормальной (<2,59 ммоль/л) до высокой ($\geq 4,14$ ммоль/л) составила 0,6% для арипипразола и 0,7% - для плацебо. Среднее изменение от исходного значения равнялось -0,09 ммоль/л (95% доверительный интервал (ДИ): -0,139, -0,047) для арипипразола, и -0,06 (95% ДИ: -0,116, -0,012) - для плацебо.

Пролактин:

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

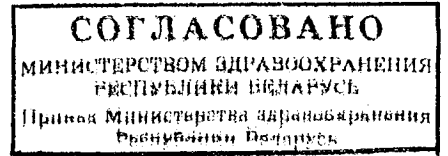
Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа:

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

В одном 3-недельном плацебо-контролируемом исследовании монотерапии с фиксированной дозой, которое включало пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства I типа, арипипразол не смог продемонстрировать лучшую эффективность по сравнению с плацебо.

В двух 12-недельных исследованиях монотерапии (одно исследование являлось плацебо-контролируемым, а другое - с активным контролем), включавших пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами биполярного расстройства I типа при наличии или отсутствии психотических симптомов, арипипразол продемонстрировал лучшую 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, полученным при приеме лития или галоперидола на 12 неделе.

В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 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 частично не оказывала эффекта. 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 аripипразола. В данном исследовании аripипразол 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) ≤ 12), добавление аripипразола (10 мг/сутки и 30 мг/сутки) к литию или вальпроату в течение 12 недель дало лучшие результаты, по сравнению с добавлением аripипразола к плацебо, с предотвращением риска рецидива биполярных эпизодов на 46% (относительный риск ОР - 0.54) и с понижением риска рецидива маниакальных эпизодов на 65% (ОР - 0.35). Однако эта комбинация не превосходила эффект плацебо по предотвращению рецидива депрессии. Добавление аripипразола превосходило плацебо по вторичной точке исследования – количеству баллов по шкале оценки общего клинического впечатления для тяжести заболевания при биполярном расстройстве (CGI-BP). Руководитель открытого исследования разбил пациентов в группы, получавшие монотерапию литием или вальпроатом, с целью выявления пациентов, частично не реагирующих на терапию. Пациентов стабилизировали в течение как минимум 12 последовательных недель, добавляя аripипразол к тем же стабилизаторам настроения. Стабилизированные пациенты были рандомизированы для продолжения терапии теми же стабилизаторами настроения с добавлением аripипразола или плацебо двойным слепым методом. В фазе рандомизации участвовало 4 подгруппы:

арипипразол + литий; аripипразол + вальпроат; плацебо + литий; плацебо + вальпроат.

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

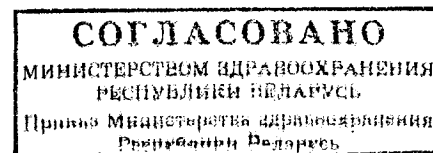
Дети и подростки:

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 аripипразола 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 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 аripипразол (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 аripипразола изучался в 30-недельном плацебо-контролируемом исследовании 296 детей и подростков (10-17 лет) с маниакальными или смешанными эпизодами 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) ≥ 20 . Среди пациентов, включенных в первичный анализ эффективности, у 139 имелся коморбидный диагноз СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности).

По сравнению с исходным состоянием, аripипразол был более эффективен, чем плацебо на 4-й и 12-й неделях по общему количеству баллов шкалы 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. Не было выявлено эффекта предотвращения рецидивов.

Таблица 1: Среднее улучшение количества баллов по шкале YMRS, по сравнению с исходным состоянием, с учетом психиатрической коморбидности:

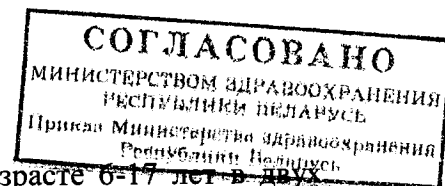
Психиатрическая коморбидность	Неделя 4	Неделя 12	СДВГ	Неделя 4	Неделя 12
	Аripипразол 10 мг (n=48)	14.9		15.1	Аripипразол 10 мг (n=44)
Аripипразол 30 мг (n=51)	16.7	16.9	Аripипразол 30 мг (n=48)	15.9	16.7
Плацебо (n=52) ^a	7.0	8.2	Плацебо (n=47) ^b	6.3	7.0
Отсутствие психиатрической коморбидности	Неделя 4	Неделя 12	Отсутствие ADHD	Неделя 4	Неделя 12
Аripипразол 10 мг (n=27)	12.8	15.9	Аripипразол 10 мг (n=37)	12.7	15.7
Аripипразол 30 мг (n=25)	15.3	14.7	Аripипразол 30 мг (n=30)	14.6	13.4
Плацебо (n=18)	9.4	9.7	Плацебо (n=25)	9.9	10.0

^a n=51 на 4-й неделе

^b n=46 на 4-й неделе

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 больных, получавших плацебо.

Раздражительность при аутизме у педиатрических пациентов (см. раздел 4.2):



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 aberrантного поведения (*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*). Однако, клиническая значимость этих результатов неизвестна. 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 понижения 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%). В плацебо-контролируемых исследованиях среднее увеличение массы тела составляло 0.4 кг для плацебо и 1.6 кг в группе, получавшей арипипразол.

Эффект арипипразола в качестве поддерживающей терапии изучался в плацебо-контролируемом, длительном клиническом исследовании. После 13-26-недельной стабилизации с помощью арипипразола (2-15 мг/сутки) пациенты со стабильной реакцией на лечение в течение последующих 16 недель получали поддерживающую терапию арипипразолом или были переключены 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 в период поддерживающей терапии (16 недель) еще на 2.2 кг для 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%.

Тики при болезни Туретта у детей и подростков (см. раздел 4.2):

Эффективность арипипразола изучали в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 8 недель у детей и подростков с болезнью Туретта (группа, получавшая арипипразол $n = 99$, группа плацебо $n = 44$). В исследовании использовались фиксированные дозы арипипразола, на основании массы тела ребенка, в дозовом 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 (10 мг или 20 мг) – 16,94, по сравнению с группой плацебо, где изменение составляло 7,09.

Эффективность арипипразола у детей и подростков в возрасте 6-18 лет с болезнью Туретта (арипипразол $n = 32$, 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 (Южная Корея). 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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание:

Арипипразол хорошо всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается через 3-5 часов после приема лекарственного средства. Арипипразол подвергается минимальному пресистемному метаболизму. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 87%. Богатая жирами пища не влияет на фармакокинетику арипипразола.

Распределение:

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

Биотрансформация:

Арипипразол активно метаболизируется в печени. Основными путями биотрансформации являются: дегидрирование, гидроксирование и N-дезалкилирование. В условиях *in vitro* дегидрирование и гидроксирование арипипразола происходит под действием изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, а N-дезалкилирование катализируется ферментом CYP3A4. Большая часть лекарственного средства арипипразола попадает в системный кровоток. В равновесном состоянии AUC дегидроарипипразола, активного метаболита лекарственного средства, в плазме составляет около 40% от AUC арипипразола.

Выведение:

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

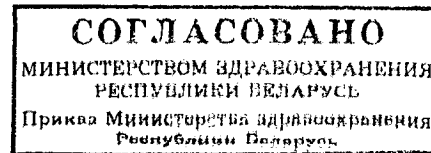
Общий клиренс арипипразола составляет 0,7 мл/мин/кг, главным образом за счет выведения печенью.

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

Фармакокинетика в особых группах пациентов:

Дети и подростки:

Фармакокинетика арипипразола и дегидроарипипразола у детей в возрасте от 10 до 17 лет была сходна с фармакокинетикой у взрослых после поправки на разницу в массе тела.

**Пожилые пациенты:**

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

Пол:

Различия в фармакокинетике арипипразола у здоровых мужчин и женщин отсутствуют. Также не наблюдается заметного влияния пола на анализ популяционной фармакокинетики у пациентов, страдающих шизофренией.

Курение:

Результаты популяционного фармакокинетического исследования не выявили клинически значимого влияния курения на фармакокинетику арипипразола.

Этническая принадлежность:

Результаты популяционного фармакокинетического исследования не выявили клинически значимого влияния этнических различий на фармакокинетику арипипразола.

Нарушение функции почек:

Было обнаружено, что фармакокинетические характеристики арипипразола и дегидроарипипразола пациентов с тяжелыми заболеваниями почек сходны с показателями молодых здоровых испытуемых.

Нарушение функции печени:

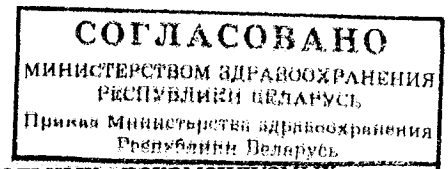
Исследование единичного введения у пациентов с различными степенями цирроза (классы А, В и С по Child-Pugh) не выявило значительного влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику арипипразола и дегидроарипипразола. Однако в исследовании участвовало всего три пациента с циррозом класса С, что недостаточно для выводов о метаболической способности.

5.3 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 холестаз, 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 Aripegis SmPC BY 201704



превышающих среднее равновесное значение AUC при максимальных рекомендуемых клинических дозах или в 16-81 раз превышающие максимальные рекомендуемые для человека дозы из расчета мг/м²). Тем не менее, концентрации сульфатных конъюгатов 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 раза 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Информация отсутствует.

6.3 Срок годности

5 лет

Не использовать лекарственное средство по истечении срока годности, указанного на упаковке! Датой истечения срока годности считается последний день указанного месяца.

6.4 Условия хранения

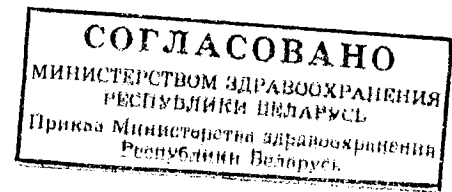
Хранить при температуре не выше 25° С, в недоступном для детей месте!

6.5 Упаковка

По 14 таблеток в блистере из комбинированной пленки «cold» (ОПА/алюминиевая фольга / ПВХ//алюминиевая фольга). По 2 блистера упакованы в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению для пациентов.

9182 - 2017

24



6.6 Меры предосторожности при утилизации

Специальные требования отсутствуют.

Удаление любых количеств неиспользованного лекарственного средства или отходов следует выполнять в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту врача.

7. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
Н-1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38
Венгрия