

-/-

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

23.04.2020 № 945

Реєстраційне посвідчення

№ UA/18061/01/01

UA/18061/01/02

UA/18061/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Мінтегра
(Mintegra)

Склад:

діюча речовина: aripiprazole;

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 (Е 460), кроскармеллоза натрію, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат (Е 470b), заліза оксид червоний (Е 172), аспартам (Е 951), ароматизатор ванілін;

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

таблетки по 30 мг: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна (Е 460), кроскармеллоза натрію, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат (Е 470b), заліза оксид червоний (Е 172), аспартам (Е 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 D₂-дофамінових і 5-HT_{1A}-серотонінових рецепторів, а також антагонізмом щодо 5-HT_{2A}-серотонінових рецепторів. Арипіпразол виявляв антагоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіперактивності та агоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіпоактивності. Арипіпразол має високу зв'язувальну спорідненість *in vitro* з D₂- і D₃-дофаміновими рецепторами, 5-HT_{1A}- і 5-HT_{2A}-серотоніновими рецепторами, а також помірну спорідненість із D₄-дофаміновими рецепторами, 5-HT_{2C}- і 5-HT₇-серотоніновими, α-1-адренергічними і

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного посв.

ОРИГІНАЛ

гістаміновими H_1 -рецепторами. Арипіпразол також має помірну спорідненість із ділянками зворотного захоплення серотону і не має помітної спорідненості стосовно 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 ^{11}C -раклоприду, ліганда D_2 - D_3 -рецепторів, із хвостатим ядром і оболонкою, відповідно до даних позитронно-емісійної томографії.

Клінічна ефективність та безпека.

Дорослі.

Шизофренія.

Арипіпразол є ефективним у підтриманні клінічного покращення під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування.

Збільшення маси тіла.

Встановлено, що арипіпразол не викликає клінічно значущого збільшення маси тіла.

Показники ліпідів.

Арипіпразол не викликає клінічно значущих змін у загальному рівні вмісту холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Пролактин.

Поширення гіперпролактинемії або збільшення пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом (0,3 %), були подібними до плацебо (0,2 %).

Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі I типу.

Арипіпразол продемонстрував кращу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні маніакальних симптомів понад 3 тижнів.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Арипіпразол швидко всмоктується після внутрішнього прийому, 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 екстравакулярний 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 % величини співвідношення концентрації до часу (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 ^{14}C -міченого арипіпразолу приблизно 27 % виводилося з сечею і приблизно 60 % – із калом. Менше 1 % арипіпразолу в незміненому вигляді виводилося із сечею, приблизно 18 % незміненого арипіпразолу – з калом.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

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.

Стать.

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

Куріння.

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

Раса.

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

Порушення функції нирок.

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

Порушення функції печінки.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування шизофренії у дорослих.

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

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 α_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 седацією (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Потенційний вплив інших лікарських засобів на дію арипіпразолу.

Не виявлено 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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

Хінідин та інші інгібітори CYP2D6.

У дослідженнях у здорових добровольців потужні інгібітори ізоферменту CYP2D6 (хінідин) підвищували AUC арипіпразолу на 107 %, при цьому C_{\max} залишалася незміненою. AUC і C_{\max} дегідроарипіпразолу, активного метаболіту, знижувалися на 32 % і 47 % відповідно. У зв'язку з цим необхідно зменшувати дозу арипіпразолу приблизно у 2 рази при призначенні його з хінідином. Інші потужні інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин і пароксетин, імовірно, чинять аналогічний вплив, отже, необхідне подібне зниження дози.

Кетоконазол та інші інгібітори CYP3A4.

При дослідженнях у здорових добровольців потужний інгібітор CYP3A4 (кетоконазол) підвищував AUC і C_{\max} арипіпразолу на 63 % і 37 % відповідно. AUC і C_{\max} дегідроарипіпразолу збільшувалися на 77 % і 43 % відповідно. У осіб зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 може призвести до появи більш високих концентрацій арипіпразолу в плазмі 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 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 C_{\max} і AUC арипіпразолу були на 68 % і 73 % нижчими порівняно з відповідними показниками при монотерапії арипіпразолом в дозі 30 мг. Середні геометричні 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 мають 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 відмічено 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 малоймовірно, що арипіпразол чинить клінічно значущий вплив на речовини, що метаболізуються цим ферментом.

Протягом одночасного прийому арипіпразолу з вальпроатом, літієм або ламотриджином не було відмічено клінічно значущих змін концентрацій вальпроату, літію або ламотриджину.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Серотоніновий синдром.

У пацієнтів, які приймали арипіпразол, спостерігалися випадки серотонінового синдрому, особливо у разі одночасного застосування із іншими серотонінергічними лікарськими засобами, такими як селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (SSRI)/інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRI), 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 з 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 прогресуючою або злоякісною гіпертензією.

При лікуванні антипсихотичними лікарськими засобами спостерігалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки у пацієнтів, які приймають нейрорептици, 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.

Злоякісний нейрорептичний синдром (ЗНС).

ЗНС – це комплекс симптомів, пов'язаний 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'ясовної дуже високої температури тіла без додаткових клінічних проявів ЗНС, прийом усіх нейрорептичних активних речовин, серед них арипіпразол, необхідно припинити.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Епілептичні напади.

Спостерігалися нечасті випадки епілептичних нападів при лікуванні арипіпразолом. Тому арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією в анамнезі або із станами, пов'язаними 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 летальних наслідків були різними, більшість із них мала серцево-судинну (наприклад, серцева недостатність, раптова смерть) або інфекційну (наприклад, пневмонія) природу (див. розділ «Побічні реакції»).

Цереброваскулярні побічні реакції: у пацієнтів літнього віку (середній вік – 84 роки; діапазон 78–88 років) спостерігалися цереброваскулярні побічні реакції (наприклад, інсульт, транзиторна ішемічна атака), 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 патологічних рівнів глюкози порівняно з такими при застосуванні плацебо. На основі наявних даних неможливо провести точну порівняльну оцінку частоти гіперглікемічних побічних реакцій у пацієнтів, які приймали арипіпразол та інші атипіві нейролептики. Необхідно ретельно наглядати за станом пацієнтів, які приймають будь-які нейролептики, включаючи арипіпразол, фіксуючи симптоми гіперглікемії (такі як полідипсія, поліурія, поліфагія і слабкість), а стан пацієнтів із цукровим діабетом або факторами ризику розвитку цукрового діабету необхідно регулярно контролювати щодо підвищення рівня глюкози.

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 був виявлений вплив арипіпразолу на збільшення маси тіла пацієнтів. 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.

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 імпульсного контролю.

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. Слід зазначити, що симптоми

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Ю. А. Мисен

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

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 розвинулися такі схильності під час прийому арипіпразолу, необхідно вирішити питання про зменшення дози або припинення лікування.

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 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 (літні люди 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 застосовують натрій-контрольовану дієту.

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 нейрорепетики (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, гіпертензії, гіпотензії, тремору, сонливості, респіраторного дистресу 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

проявом побічних реакцій, таких як седатія, 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 блістера. 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 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, продемонстровано не було, хоча окремим пацієнтам може бути корисна підвищена доза.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу: рекомендована початкова доза 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.

Особливі групи пацієнтів.

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

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

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

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

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

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

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Діти.

Лікарський засіб не застосовується дітям, оскільки неможливо забезпечити початкову дозу згідно схеми лікування.

Передозування.

Були повідомлення про випадкове або навмисне передозування арипіпразолом 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 арипіпразолом 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. негайно слід розпочати моніторинг показників роботи серця з реєстрацією ЕКГ для виявлення аритмій. Після підтвердженого або передбачуваного передозування арипіпразолу необхідне ретельне медичне спостереження до зникнення всіх симптомів.

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

Хоча достовірних даних про застосування гемодіалізу при передозуванні арипіпразолом немає, сприятливий ефект від цього методу мало ймовірний, тому що арипіпразол 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 часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасті ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), рідкісні ($< 1/10\,000$), 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 «невідома».

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

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

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: невідомо – печінкова недостатність, гепатит, жовтяниця, підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня лужної фосфатази.

З боку нирок та сечовидільної системи: невідомо – нетримання сечі, затримка сечі.

З боку ендокринної системи: нечасто – гіперпролактинемія; невідомо – діабетична гіперосмолярна кома, діабетичний кетоацидоз.

З боку обміну речовин, метаболізму: часто – цукровий діабет; нечасто – гіперглікемія; невідомо – гіпонатріємія, анорексія, зменшення або збільшення маси тіла.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє 9

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

З боку нервової системи: часто – акатизія, екстрапірамідні розлади, тремор, головний біль, седація, сонливість, запаморочення; нечасто – дистонія, пізня дискінезія; невідомо – ЗНС, конвульсії *grand mal*, серотоніновий синдром, порушення мовлення.

З боку психіки: часто – безсоння, тривожність, занепокоєння; нечасто – депресія, гіперсексуальність; невідомо – 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; невідомо – раптова смерть нез'ясованої етіології, *torsades de pointes*, подовження QT-інтервалу, шлуночкова аритмія, зупинка серця, брадикардія.

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

З боку крові та лімфатичної системи: невідомо – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: невідомо – висипання, реакція світлочутливості, алопеція, підвищена пітливість.

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

Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан: невідомо – синдром відміни ліків у новонароджених.

З боку репродуктивної системи: невідомо – пріапізм.

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

Лабораторні показники: невідомо – підвищення концентрації глюкози в крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, коливання концентрації глюкози в крові, підвищення рівня креатинфосфокінази.

Опис окремих побічних реакцій.

Екстрапірамідні розлади включали паркінсонізм, акатизію, дистонію, дискінезію.

Дистонія.

Для даного класу лікарських засобів характерні симптоми дистонії, подовженого патологічного скорочення м'язів, що можуть виникати у пацієнтів протягом перших днів лікування. Симптоми дистонії включають спазм м'язів шиї, що іноді прогресують до звуження горла, утруднення ковтання, дихання та/або протрузії язика. Оскільки ці симптоми можуть виникати при застосуванні низьких доз, вони виникають частіше і з тяжчим перебігом при застосуванні у високих дозах нейрореплетиків першого покоління. Підвищений ризик виникнення гострої дистонії відзначається у чоловіків і пацієнтів молодшого віку.

Пролактин.

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

Лабораторні параметри.

Клінічно значущих відмінностей звичайних лабораторних показників і ліпідних параметрів у групах пацієнтів, які отримували арипіпразол і плацебо, не виявлено. Підвищення рівня креатинфосфокінази, зазвичай тимчасове і безсимптомне, спостерігалось у 3,5 % пацієнтів, які отримували арипіпразол, і у 2,0 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Патологічна пристрасть до азартних ігор та інші розлади контролю імпульсної поведінки.

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

Інші дані.

Побічні реакції, виявлені під час лікування арипіпразолом, мають ЗНС, пізню дискінезію, судоми, цереброваскулярні побічні реакції і підвищення летальності у пацієнтів літнього віку

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Згідно з матеріалами
реєстраційного дос'є

з деменцією, гіперглікемією і цукровим діабетом (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

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.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є