

Состав и форма выпуска

Таблетки желтого цвета, круглые, с фаской, с маркировкой "A-009" и "15" на одной стороне.

Активный компонент: арипипразол 15 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, гипролоза, магния стеарат, краситель железа оксид желтый.

Фармакологическое действие

Антипсихотический препарат (нейролептик). Предполагается, что терапевтическое действие арипипразола при шизофрении обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении допаминовых D_2 - и серотониновых $5HT_{1a}$ -рецепторов и антагонистической активностью в отношении серотониновых $5HT_2$ -рецепторов.

Арипипразол обладает высокой аффинностью *in vitro* к допаминовым D_2 - и D_3 -рецепторам, серотониновым $5HT_{1a}$ - и $5HT_2$ -рецепторам и умеренной аффинностью к допаминовым D_4 -, серотониновым $5HT_{2c}$ - и $5HT_7$ -, α_1 -адренорецепторам и гистаминовым H_1 -рецепторам. Арипипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием аффинности к мускариновым рецепторам. В экспериментальных исследованиях на животных арипипразол проявлял антагонизм в отношении допаминергической гиперактивности и агонизм в отношении допаминергической гипоактивности. Некоторые клинические эффекты арипипразола можно объяснить взаимодействием с допаминовыми и серотониновыми рецепторами.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь арипипразол быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 3-5 ч. Абсолютная биодоступность - 87%. Прием пищи не влияет на биодоступность арипипразола.

Распределение и метаболизм

C_{ss} достигается через 14 дней. Кумуляция препарата при многократном приеме предсказуема. Показатели фармакокинетики арипипразола в равновесном состоянии пропорциональны дозе. Не отмечено суточных колебаний распределения арипипразола и его метаболита дегидроарипипразола.

Арипипразол интенсивно распределяется в тканях, V_d составляет 4.9 л/кг. При терапевтической концентрации более 99% арипипразола связывается с белками сыворотки, главным образом с альбумином.

Установлено, что дегидроарипипразол, главный метаболит в плазме человека, обладает такой же аффинностью к допаминным D_2 -рецепторам, как и арипипразол.

Арипипразол подвергается пресистемному метаболизму лишь в минимальной степени. Метаболизируется в печени тремя способами: дегидрированием, гидроксилированием и N-дезалкилированием. In vitro дегидрирование и гидроксилирование арипипразола происходит под действием изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, N-дезалкилирование - CYP3A4.

Активность Абилифая главным образом обусловлена наличием неизмененного арипипразола.

В равновесном состоянии AUC дегидроарипипразола в плазме составляет около 39% от AUC арипипразола.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ арипипразола - около 75 ч.

После однократного приема меченного ^{14}C арипипразола примерно 27% и 60% радиоактивности определяется в моче и кале соответственно. Менее 1% неизмененного арипипразола определяется в моче и примерно 18% принятой дозы в неизмененном виде выводится с калом. Общий клиренс арипипразола составляет 0.7 мл/мин/кг, главным образом за счет выведения печенью.

Арипипразол не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина, т.е. не вытесняет варфарин из связи с белками крови.

Показания

— шизофрения: острые приступы и поддерживающая терапия-

— биполярное расстройство I типа: маниакальные эпизоды и поддерживающая терапия с целью предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством I типа, недавно перенесших маниакальный или смешанный эпизод-

— в качестве дополнения к терапии препаратами лития или вальпроевой кислоты для лечения маниакальных или смешанных эпизодов при наличии психотических симптомов или без них-

— в качестве дополнения к антидепрессивной терапии при большом депрессивном

расстройстве.

Дозировка

При *шизофрении* рекомендуется назначать Абилифай в начальной дозе 10-15 мг 1 раз/сут, независимо от приема пищи. Поддерживающая доза составляет 15 мг/сут. В клинических исследованиях показана эффективность препарата в дозах от 10 до 30 мг/сут.

При *маниакальных эпизодах при биполярном расстройстве* в качестве монотерапии рекомендуемая начальная доза составляет 15 мг 1 раз/сут, независимо от приема пищи. Изменение дозы, при необходимости, следует проводить с интервалом не менее 24 ч. В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность препарата в дозах 15-30 мг/сут при приеме в течение 3-12 недель. Безопасность препарата в дозах более 30 мг/сут в клинических исследованиях не оценивалась.

При наблюдении за пациентами с биполярным расстройством I типа и маниакальными или смешанными эпизодами, у которых отмечалась стабилизация симптомов на фоне приема препарата Абилифай в течение 6 недель в дозе 15 мг/сут или 30 мг/сут при начальной дозе 30 мг/сут, затем - 6 месяцев и далее - в течение 17 месяцев, установлен благоприятный эффект такой поддерживающей терапии. Следует периодически обследовать пациентов для определения необходимости продолжения поддерживающей терапии.

В качестве дополнения к терапии препаратами лития или вальпроевой кислоты рекомендуемая начальная доза препарата Абилифай - 15 мг 1 раз/сут, независимо от приема пищи. В зависимости от клинических показаний доза может быть увеличена до 30 мг/сут.

При *большом депрессивном расстройстве* в качестве дополнительной терапии к лечению антидепрессантами Абилифай рекомендуется назначать в начальной дозе 5 мг/сут. При необходимости и хорошей переносимости терапии суточную дозу препарата Абилифай можно еженедельно увеличивать на 5 мг до максимальной - не более 15 мг/сут.

Пациентам с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, пациентам в возрасте старше 65 лет не требуется коррекция дозы препарата.

Режим дозирования препарата для пациентов обоего пола одинаковый.

Режим дозирования препарата для курящих и некурящих пациентов одинаковый.

Режим дозирования при сопутствующей терапии

При одновременном назначении препарата Абилифай и мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 или CYP3A4 дозу препарата Абилифай следует уменьшить в 2 раза. При отмене ингибиторов изоферментов CYP2D6 или CYP3A4 дозу препарата Абилифай следует увеличить. Абилифай следует применять без изменения дозы, если он назначен в качестве дополнительной терапии при *большом депрессивном расстройстве*.

При одновременном применении препарата Абилифай и индукторов изофермента CYP3A4 дозу препарата Абилифай следует увеличить в 2 раза. Дополнительное увеличение дозы препарата Абилифай следует проводить с учетом клинических показаний. При отмене

индукторов изофермента CYP3A4 дозу препарата Абилифай следует уменьшить.

При назначении нескольких препаратов, ингибирующих изоферменты CYP3A4 и CYP2D6, следует рассмотреть возможность уменьшения суточной дозы препарата Абилифай.

Передозировка лекарственного средства

В клинических исследованиях описаны случайная или умышленная передозировки арипипразола с однократным приемом до 1260 мг, не сопровождавшиеся летальным исходом. *Симптомы:* летаргия, повышение АД, сонливость, тахикардия, потеря сознания. У госпитализированных пациентов не выявлено клинически значимых изменений основных физиологических показателей, лабораторных параметров и ЭКГ.

Описаны случаи передозировки арипипразола у детей (прием до 195 мг). Потенциально опасными *симптомами* передозировки являются экстрапирамидные расстройства и преходящая потеря сознания.

Лечение: контроль жизненно важных функций, ЭКГ, поддерживающая терапия, обеспечение проходимости дыхательных путей, оксигенация, эффективная вентиляция легких, активированный уголь, симптоматическое лечение, тщательное медицинское наблюдение до исчезновения всех симптомов. Данных о применении гемодиализа при передозировке арипипразола нет- благоприятный эффект этого метода маловероятен, т.к. арипипразол не выводится почками в неизмененном виде и в значительной мере связывается с белками плазмы.

Лекарственное взаимодействие

Не выявлено существенного влияния блокатора гистаминовых H_2 -рецепторов фамотидина, вызывающего мощное угнетение секреции соляной кислоты в желудке, на фармакокинетику арипипразола.

Известны различные пути метаболизма арипипразола, в т.ч. с участием ферментов CYP2D6 и CYP3A4. В исследованиях у здоровых добровольцев мощные ингибиторы CYP2D6 (хинидин) и CYP3A4 (кетоконазол) уменьшали клиренс арипипразола при приеме внутрь на 52% и 38% соответственно (при одновременном применении с ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6 следует уменьшать дозу арипипразола).

Прием арипипразола в дозе 30 мг одновременно с карбамазепином, мощным индуктором CYP3A4, сопровождался уменьшением C_{max} и AUC арипипразола на 68% и 73% соответственно, и уменьшением C_{max} и AUC его активного метаболита дегидроарипипразола на 69% и 71% соответственно. Можно ожидать аналогичное действие и других мощных индукторов CYP3A4 и CYP2D6.

В метаболизме арипипразола *in vitro* не участвуют изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1, в связи с чем маловероятно его взаимодействие с препаратами и другими факторами (например, курение), способными ингибировать или активировать эти ферменты.

Одновременный прием лития или вальпроата с арипипразолом в дозе 30 мг 1 раз/сут не

оказал клинически значимого воздействия на фармакокинетику арипипразола.

В клинических исследованиях арипипразол в дозах 10-30 мг/сут не оказывал значимого влияния на метаболизм субстратов CYP2D6 (декстрометорфан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол, варфарин) и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, арипипразол и его основной метаболит дегидроарипипразол не изменял метаболизм с участием фермента CYP1A2 *in vitro*. Маловероятно клинически значимое влияние арипипразола на лекарственные препараты, метаболизирующиеся с участием этих изоферментов.

При одновременном применении арипипразола (10-30 мг/сут) и ламотриджина (100-400 мг/сут) у пациентов с биполярным расстройством не было изменений фармакокинетики ламотриджина, поэтому коррекции его дозы не требуется.

Арипипразол не оказывал влияния на фармакокинетику эсциталопрама, и венлафаксина у здоровых добровольцев, поэтому коррекции доз этих препаратов не требуется при одновременном назначении с арипипразолом.

При применении у пациентов с большим депрессивным расстройством арипипразола одновременно с флуоксетином (20-40 мг/сут), пароксетином (37.5 -50 мг/сут) и сертралином (2-20 мг/сут) значительных изменений концентраций антидепрессантов в плазме не выявлено.

Беременность и лактация

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения при беременности не проводилось. Абилифай можно применять при беременности в случаях, когда потенциальная польза терапии для матери превышает возможный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли арипипразол с грудным молоком у человека. Не рекомендуется применение препарата в период лактации (грудного вскармливания).

В экспериментальных исследованиях показано, что арипипразол выделяется с молоком у лактирующих крыс.

Побочные действия препарата

Определение частоты побочных эффектов: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), иногда ($\geq 0.1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$), очень редко ($\leq 0.01\%$).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ортостатическая гипотензия, тахикардия-иногда - брадикардия, сердцебиение, инфаркт миокарда, удлинение интервала QT, остановка сердца, кровоизлияния, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, АВ-блокада, ишемия миокарда, тромбоз глубоких вен, флебит, экстрасистолия- редко - вазовагальный синдром, трепетание предсердий, тромбофлебит, внутричерепное кровоотечение, ишемия головного мозга- очень редко - обмороки, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, потеря аппетита- часто - усиление аппетита (при лечении депрессии в комбинации с антидепрессантами),

диспепсия, рвота, запор, гиперсекреция слюны, сухость во рту, тяжесть в животе, диарея- иногда - гастроэнтерит, затрудненное глотание, метеоризм, гастрит, зубной кариес, гингивит, геморрой, желудочно-пищеводный рефлюкс, желудочно-кишечные кровоизлияния, периодонтальный абсцесс, отек языка, недержание кала, колит, ректальные кровоизлияния, стоматит, изъязвления слизистой оболочки полости рта, холецистит, фекалома, кандидоз слизистой оболочки рта, отрыжка, язва желудка- редко - эзофагит, кровоточивость десен, воспаление языка, кровавая рвота, кишечные кровотечения, язва двенадцатиперстной кишки, хейлит, увеличение печени, прободение кишечника- очень редко - повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ, гепатит, желтуха, панкреатит, дисфагия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия, ригидность мышц- иногда - миастения, артрит, артроз, мышечная слабость, мышечные спазмы, бурсит- очень редко - увеличение активности КФК, рабдомиолиз, тендинит, тенобурсит, миалгия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - бессонница, головная боль, акатизия (у пациентов с биполярным расстройством и при лечении депрессии в комбинации с антидепрессантами)- часто - сонливость, головокружение, тремор, экстрапирамидный синдром, психомоторное возбуждение, депрессия, нервозность, враждебность, суицидальные мысли, маниакальные мысли, спутанность сознания, сопротивление выполнению пассивных движений (синдром зубчатого колеса), летаргия, снижение концентрации внимания, седативное действие- иногда - дистония, мышечные подергивания, парестезия, тремор конечностей, импотенция, брадикинезия, пониженное/повышенное либидо, панические реакции, апатия, ослабление памяти, ступор, амнезия, инсульт, гиперактивность, деперсонализация, дискинезия, синдром \\\\"беспокойных ног\\\", миоклонус, подавленное настроение, повышенные рефлексy, замедление мыслительной функции, повышенная чувствительность к раздражителям, нарушение глазодвигательной реакции- редко - бред, эйфория, буккогlossальный синдром, акинезия, угнетение сознания вплоть до потери сознания, сниженные рефлексy, навязчивые мысли, ЗНС- очень редко - расстройство речи, судороги.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка, пневмония- иногда - носовое кровотечение, икота, ларингит- редко - кровохарканье, усиленное выделение мокроты, сухость слизистой оболочки носа, отек легких, легочная эмболия, гипоксия, дыхательная недостаточность, апноэ.

Со стороны органов чувств: часто - нечеткость зрения, светобоязнь, боль в ушах- иногда - сухость глаз, боль в глазах, звон в ушах, воспаление среднего уха, катаракта, потеря вкуса, блефарит- редко - усиленное слезотечение, частое мигание, наружный отит, амблиопия, глухота, диплопия, внутриглазные кровоизлияния.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда - цистит, учащенное мочеиспускание, лейкорея, гематурия, дизурия, почечная недостаточность, альбуминурия, камни в почках, никтурия, полиурия, позывы к мочеиспусканию- редко - жжение в области мочеиспускательного канала- очень редко - недержание мочи, задержка мочи.

Со стороны половой системы: иногда - аменорея, преждевременная эякуляция, влагалищное кровотечение, вагинальный кандидоз, маточное кровотечение, меноррагия-

редко - боли в молочной железе, цервицит, галакторея, аноргазмия, жжение в области наружных половых органов, гинекомастия (увеличение молочных желез у мужчин), болезненная эрекция- очень редко - приапизм.

Со стороны обмена веществ: часто - уменьшение массы тела- иногда - обезвоживание, отек, гиперхолестеринемия, гипокалиемия, гиперлипидемия, гипогликемия, жажда, повышенное содержание мочевины в крови, железодефицитная анемия, повышение уровня ЛДГ, ожирение- редко - гиперкалиемия, подагра, гипернатриемия, глюкозурия, цианоз, закисление мочи- очень редко - гипонатриемия, гипергликемия, диабетический кетоацидоз, диабетическая гиперосмолярная кома.

Дерматологические реакции: часто - сухость кожи, зуд, кожные изъязвления- иногда - акне, везикулобулезная (пузырчатая) сыпь, экзема, алопеция, псориаз, себорея- редко - макуло-папулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, гипергидроз.

Аллергические реакции: очень редко - анафилаксия, ангионевротический отек, зуд, крапивница, ларингоспазм.

Со стороны организма в целом: часто - астения, усталость, гриппоподобный синдром, ощущение дрожи в теле- иногда - периферические отеки, отек лица, недомогание, светочувствительность, челюстные боли, озноб, скованность челюстей, напряжение в груди- редко - боли в горле, скованность в спине, тяжесть в голове, кандидоз, скованность в области горла, синдром Мендельсона, тепловой удар- очень редко - нарушения температурной регуляции, пирексия, боли в грудной клетке, в шее.

Противопоказания

— возраст до 18 лет-

— повышенная чувствительность к арипипразолу и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* применять у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (с ИБС или перенесенным инфарктом миокарда, с сердечной недостаточностью и нарушениями проводимости), цереброваскулярными заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия и прием гипотензивных препаратов) в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии- у пациентов с судорожными припадками или страдающих заболеваниями, при которых возможны судороги- у пациентов с повышенным риском гипертермии (например, при интенсивных физических нагрузках, перегревании, приеме антихолинергических препаратов, при обезвоживании из-за способности нейролептиков нарушать терморегуляцию)- у пациентов с повышенным риском аспирационной пневмонии из-за риска нарушения моторной функции пищевода и аспирации- у пациентов, страдающих ожирением, и с указанием на диабет в семейном анамнезе.

Особые указания

Склонность к суицидальным мыслям и попыткам характерна для пациентов с психозом, биполярным расстройством и большим депрессивным расстройством, поэтому

лекарственная терапия должна сочетаться с тщательным медицинским наблюдением. Абилифай следует назначать в минимальной эффективной дозе- это уменьшит риск передозировки.

Риск развития поздней дискинезии возрастает по мере увеличения длительности терапии нейролептиками, поэтому при появлении на фоне приема препарата Абилифай симптомов поздней дискинезии следует уменьшить дозу или отменить препарат. После отмены терапии эти симптомы могут временно усилиться или даже впервые появиться.

При лечении нейролептиками, в т.ч. арипипразолом возможно развитие ЗНС, который проявляется гиперпирексией, мышечной ригидностью, нарушениями психики и нестабильностью вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс и АД, тахикардия, потливость, аритмия). Кроме того, иногда возникают увеличение активности КФК, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. В случае возникновения симптомов ЗНС или необъяснимой лихорадки все нейролептики, в т.ч. Абилифай, следует отменить.

Как и другие нейролептики, Абилифай следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе и риском их развития.

У пациентов с психозами, обусловленными старческим слабоумием, при лечении атипичными нейролептиками риск летального исхода возрастает. При психозах у пациентов старше 65 лет с болезнью Альцгеймера отмечались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркт, преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения, в т.ч. с летальным исходом. Не рекомендуется применение препарата Абилифай при психозах, обусловленных старческим слабоумием и у пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера.

Гипергликемия, в некоторых случаях выраженная и сопровождающаяся кетоацидозом, которая может привести к гиперосмолярной коме с летальным исходом, была отмечена у пациентов, принимавших атипичные нейролептики. Хотя связь между приемом атипичных нейролептиков и нарушениями гипергликемического типа остается неясной, больные, у которых диагностирован сахарный диабет, должны регулярно проводить определение уровня глюкозы в крови при приеме атипичных нейролептиков. Пациенты, у которых присутствуют факторы риска возникновения сахарного диабета (ожирение, диабет в семейном анамнезе), при приеме атипичных нейролептиков должны проводить определение уровня глюкозы в крови в начале курса и периодически в процессе приема препарата. У пациентов, принимающих атипичные нейролептики, необходим постоянный мониторинг симптомов гипергликемии (усиленная жажда, учащенное мочеиспускание, полифагия, слабость). Особое внимание следует уделять пациентам с сахарным диабетом и факторами риска его развития.

В связи с риском развития ортостатической гипотензии Абилифай следует применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда, ИБС, сердечная недостаточность, нарушения сердечной проводимости в анамнезе), нарушениями мозгового кровообращения или состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия, терапия антигипертензивными средствами).

При применении нейролептиков отмечались случаи нарушений перистальтики пищевода и, как следствие, аспирационная пневмония. С осторожностью следует назначать препарат пациентам с факторами риска развития аспирационной пневмонии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Как и при применении других нейролептиков, при назначении Абилифая пациент должен быть предупрежден об опасности работы с движущимися механизмами и управлении автомобилем.

Предостережения

Пациентам с печеночной недостаточностью не требуется коррекция дозы препарата.

Возможность использования для детей

Пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекция дозы препарата.

Условия и сроки хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности - 3 года.

Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.