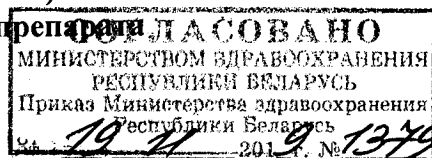


## ИНСТРУКЦИЯ (информация для пациента)

9361 - 2019

по медицинскому применению препарата  
**АБИЗОЛ**



**МНН:** Арипипразол (Aripiprazole)

### Описание

Таблетки, диспергируемые в полости рта, 10 мг: таблетки розового цвета плоскоцилиндрической формы с фаской с гравировкой «10» на одной стороне. Допускается наличие вкраплений.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, 15 мг: таблетки светло-желтого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской с гравировкой «15» на одной стороне. Допускается наличие вкраплений.

### Форма выпуска

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

### Состав

1 таблетка, диспергируемая в полости рта, 10 мг содержит:

*активное вещество:* арипипразол 10 мг;

*вспомогательные вещества:* силикат кальция, маннитол, маннитол DC, пласдон XL-10, кросповидон CL, коллоидный диоксид кремния, аспартам, ацесульфам калия, винная кислота, железа оксид красный (E172), магния стеарат, вишневый аромат (натуральный вишневый ароматизатор, мальтодекстрин, гуммиарабик (E414), диоксид кремния (E551)), микрокристаллическая целлюлоза PH 200.

1 таблетка, диспергируемая в полости рта, 15 мг содержит:

*активное вещество:* арипипразол 15 мг;

*вспомогательные вещества:* силикат кальция, маннитол, маннитол DC, пласдон XL-10, кросповидон CL, коллоидный диоксид кремния, аспартам, ацесульфам калия, винная кислота, железа оксид желтый (E 172), магния стеарат, вишневый аромат (натуральный вишневый ароматизатор, мальтодекстрин, гуммиарабик (E414), диоксид кремния (E551)), микрокристаллическая целлюлоза PH 200.

**Фармакотерапевтическая группа:** Психолептические средства. Прочие антипсихотические средства. *Код АТХ:* N05AX12.

### Показания к применению

- Абизол показан для лечения шизофрении у взрослых и подростков в возрасте от 15 лет и старше.
- Абизол показан для лечения маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени при биполярном расстройстве I типа, а также для предотвращения возникновения нового маниакального эпизода у взрослых, страдающих преимущественно маниакальными эпизодами, которые поддаются лечению арипипразолом.
- Абизол показан для лечения маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени при биполярном расстройстве I типа у подростков в возрасте 13 лет и старше. Продолжительность лечения не должна превышать 12 недель.

### Способ применения и дозы

#### Режим дозирования

#### *Взрослые*

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

9361 - 2019  
СОГЛАСОВАНО  
Абизол эффективен в дозе от 10 до 30 мг/сутки. При назначении препарата 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 составляет 15 мг один раз в сутки независимо от приема пищи в качестве монотерапии или в комбинированном лечении. 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.

### Особые группы пациентов

#### *Дети и подростки*

*Шизофрения у подростков в возрасте 15 лет и старше:* рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Лечение следует начинать с 2 мг (следует использовать раствор для приема внутрь, содержащий арипипразол) в течение 2-х дней, после чего титровать дозу до 5 мг на протяжении 2-х дней до достижения рекомендуемой суточной дозы 10 мг. При необходимости, возможно последовательное увеличение дозы на 5 мг, не превышая максимальной суточной дозы 30 мг. Абизол эффективен в дозах от 10 до 30 мг/сутки. При назначении препарата 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.

Абизол не рекомендуется использовать у пациентов, с шизофренией, младше 15 лет вследствие недостаточного количества данных по безопасности и эффективности препарата.

*Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа у подростков в возрасте 13 лет и старше:* рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг/сутки один раз в сутки независимо от приема пищи. Лечение следует начинать с 2 мг (следует использовать раствор для приема внутрь, содержащий арипипразол) в течение 2-х дней, после чего титровать дозу до 5 мг на протяжении еще 2-х дней до достижения рекомендуемой суточной дозы 10 мг. Продолжительность лечения должна быть минимальной, но необходимой для контроля симптомов, и должна составлять не более 12 недель. При назначении препарата 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. Поэтому дозы, превышающие 10 мг/сутки, должны назначаться только в исключительных случаях при пристальном медицинском контроле. У более молодых пациентов повышен риск развития побочных реакций, связанных с арипипразолом. Поэтому Абизол не рекомендуется пациентам младше 13 лет.

*Повышенная раздражительность при аутизме:* эффективность и безопасность арипипразола у детей и подростков младше 18 лет еще не установлены. Рекомендации по дозированию отсутствуют.

*Тики при болезни Туретта:* эффективность и безопасность арипипразола у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет еще не установлены. 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.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

Эффективность применения арипипразола у пациентов 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.

#### *Пол*

Не требуется коррекции дозы лекарственного средства в зависимости от пола пациента.

#### *Курение*

Учитывая путь метаболизма арипипразола, нет необходимости корректировать дозу лекарственного средства для курящих пациентов.

#### *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.

При одновременном назначении сильных индукторов CYP3A4 с арипипразолом дозу последнего необходимо увеличить. При отмене индукторов CYP3A4, применявшихся в комбинированной терапии с арипипразолом, дозу последнего следует уменьшить до рекомендуемой.

#### Способ приема

Лекарственное средство Абизол предназначается для приема внутрь.

Таблетку следует поместить в рот на язык, где она быстро диспергируется (растворится) в слюне. Таблетку можно запивать жидкостью или не запивать. Удаление неповрежденной таблетки для рассасывания из полости рта затруднено. Так как таблетка, диспергируемая в полости рта, является хрупкой, ее следует принять немедленно после извлечения из блистера. Также таблетку можно диспергировать в воде и выпить полученную суспензию.

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ.

#### **Меры предосторожности**

На фоне приема антипсихотических средств улучшение клинического состояния пациента может занять от нескольких 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. 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 препаратами у пациентов с шизофренией или биполярным расстройством. Нет достаточного количества педиатрических данных для оценки этого риска у пациентов младше 18 лет, однако имеются данные, указывающие на то, что суицидальный риск сохраняется после первых 4-х недель лечения атипичными антипсихотическими средствами, в том числе и арипипразолом.

#### Сердечно-сосудистые заболевания

Следует с осторожностью назначать арипипразол пациентам с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями (с ишемической болезнью сердца или перенесенным инфарктом миокарда, с сердечной недостаточностью и нарушениями проводимости в анамнезе), с цереброваскулярными заболеваниями, состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия и прием гипотензивных препаратов), или к артериальной гипертензии, включая злокачественную или прогрессирующую.

При приеме антипсихотических лекарственных средств сообщалось о случаях развития венозной тромбоземболии (ВТЭ). Поскольку прием антипсихотических средств часто связан с риском развития ВТЭ, перед началом лечения и во время терапии арипипразолом 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.

#### Поздняя дискинезия

За период клинических исследований продолжительностью один год или менее в редких случаях поступали сообщения о внезапном развитии дискинезии при применении арипипразола. В случае, если признаки и симптомы поздней дискинезии появляются у пациентов, принимающих арипипразол, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения. После отмены терапии данные симптомы могут временно усилиться 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 над 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. Этот синдром проявляется гиперпирексией, ригидностью мышц, изменением психического состояния и проявлением 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 слабоумиемПовышенная 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, принимающих 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).

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.

Арипипразол не предназначен для лечения психозов, связанных со слабоумием.

Гипергликемия и сахарный диабет

У пациентов, принимающих атипичные антипсихотические препараты, включая арипипразол, отмечалась гипергликемия, в некоторых случаях выраженная и связанная с кетоацидозом, гиперосмолярной 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.

Гиперчувствительность

Как и в случае применения других лекарственных препаратов, при назначении арипипразола могут возникнуть реакции гиперчувствительности, проявляющиеся симптомами аллергии.

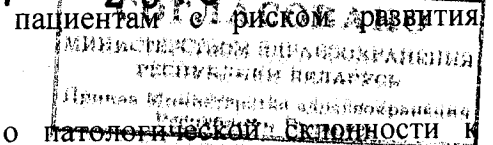
Увеличение массы тела

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. Во время постмаркетинговых наблюдений 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. 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.

Дисфагия

Прием антипсихотических препаратов, 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, не зависимо 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.

#### Фенилкетонурия

Абизол таблетки, диспергируемые в полости рта, содержат аспартам, источник фенилаланина, который может быть вреден для людей с фенилкетонурией.

#### 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 препаратов следует проявлять исключительную осторожность.

#### **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

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

Учитывая то 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.

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

#### Способность других лекарственных препаратов влиять на арипипразол

##### *Фамотидин:*

Антагонист H<sub>2</sub>-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 препарата 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<sub>max</sub> оставалась неизменной. Значения AUC и C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> арипипразола на 63% и 37% соответственно. Значения AUC и C<sub>max</sub> 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 рекомендуемой. Можно ожидать, что другие сильные ингибиторы CYP3A4, 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 CYP2D6 и 3A4, дозу арипипразола следует повысить до уровня, применявшегося перед началом комбинированной терапии.

При одновременном назначении с арипипразолом слабых ингибиторов CYP3A4 (например, дилтиазем или эсциталопрам) или CYP2D6, может наблюдаться незначительное повышение концентрации арипипразола.

#### *Карбамазепин и другие индукторы фермента CYP3A4:*

После одновременного назначения карбамазепина, являющегося сильным индуктором CYP3A4, 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 увеличить вдвое. Можно ожидать, что другие сильные индукторы CYP3A4 (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 CYP3A4, дозу арипипразола следует снизить до рекомендуемой величины.

#### *Вальпроат и литий*

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 серотонинергическими препаратами, 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.

#### 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 CYP2D6 (соотношение декстрометорфан/3-метоксиморфинана), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол), и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, в исследованиях *in vitro* не было выявлено способности арипипразола и дегидроарипипразола изменять метаболизм, опосредованный ферментом CYP1A2. Таким образом, способность арипипразола клинически значимо влиять на другие лекарственные средства посредством этих ферментов, является маловероятной.

Не было выявлено клинически значимых изменений концентрации вальпроата, лития и ламотриджина при совместном применении с арипипразолом.

### **Период беременности и лактации**

#### 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 воздействие. В случае подтверждения беременности или ее планировании при приеме арипипразола следует обратиться к лечащему врачу. Поскольку информации о безопасности применения препарата недостаточно, а результаты исследования влияния лекарственного средства на репродуктивную функцию у животных сомнительны, данное лекарственное средство не следует применять во время беременности. Исключением являются случаи, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает возможный риск для плода.

При экспозиции антипсихотическим средствам (включая и арипипразол) во время III 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 ажитация, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, респираторный дистресс и нарушения питания. Вследствие этого, новорожденным необходим тщательный контроль.

#### Грудное вскармливание

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

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими 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 достаточно уверены в отсутствии неблагоприятного воздействия арипипразола. У детей и подростков с биполярными нарушениями I типа повышалась частота развития сонливости и утомляемости.

#### **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 1: Побочные реакции

Оценка частоты: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); очень редко ( $\leq 1/10\ 000$ ); частота неизвестна (не может быть оценено на основании доступных данных).

В каждой группе частоты нежелательные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Частота неизвестна</b>
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>			Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>			Аллергические реакции (анафилактические реакции, ангионевротический отек, сопровождающийся распуханием и отеком языка, отек лица, зуд, крапивница)
<b>Нарушения со стороны эндокринной системы</b>		Гиперпролактинемия	Диабетическая гиперосмолярная кома Диабетический кетоацидоз
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>	Сахарный диабет	Гипергликемия	Гипонатриемия Анорексия Уменьшение массы тела Увеличение массы тела
<b>Нарушения психики</b>	Бессонница Беспокойство Тревога	Депрессия Гиперсексуальность	Суицидальные попытки, суицидальные мысли, завершённый суицид Патологическая склонность к азартным играм



			<p>Непреодолимое влечение к          покупкам          Пориомания          Агрессия          Возбужденность          Нервозность</p>
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	<p>Акатизия          Экстрапирамидные расстройства          Тремор          Головная боль          Седация          Сонливость          Головокружение</p>	<p>Поздняя дискинезия          Дистония</p>	<p>Злокачественный          нейролептический синдром          (ЗНС)          Большой эпилептический          припадок          Серотониновый синдром          Нарушение речи</p>
<b>Нарушения со стороны органов зрения</b>	<p>Нечеткость зрения</p>	<p>Диплопия</p>	
<b>Нарушения со стороны сердца</b>		<p>Тахикардия</p>	<p>Внезапная необъяснимая          смерть          Желудочковая тахикардия          типа пируэт          Удлинение интервала QT          Желудочковые аритмии          Остановка сердца          Брадикардия</p>
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>		<p>Ортостатическая          гипотензия</p>	<p>Венозная тромбоэмболия          (включая эмболию          легочных артерий и          тромбоз глубоких вен)          Гипертензия          Синкопы</p>
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>		<p>Икота</p>	<p>Аспирационная пневмония          Ларингоспазм          Орофарингеальный спазм</p>
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	<p>Запор          Диспепсия          Тошнота          Повышенная выработка слюны          Рвота</p>		<p>Панкреатит          Дисфагия          Диарея          Ощущения дискомфорта в          животе          Ощущения дискомфорта в          желудке</p>
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>			<p>Печеночная          недостаточность          Гепатит          Желтуха          Повышение уровня          аланинаминотрансферазы          (АЛТ)</p>

9361 - 2019

**СОГЛАСОВАНО**  
 Министр здравоохранения  
 Республики Беларусь  
 Пресс-информационное отделение  
 г. Минск, Беларусь

			Повышение уровня аспартаминотрансферазы (АСТ) Повышение гаммаглютамилтрансферазы (ГТТ) Повышение щелочной фосфатазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Сыпь Реакция фоточувствительности Алопеция Гипергидроз
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Рабдомиолиз Миалгия Скованность
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Недержание мочи Задержка мочи
Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния			Синдром отмены у новорожденных
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 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

Взрослые

*Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)*

*Шизофрения:* 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 галоперидол (57,3%). В длительном 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании частота ЭПС составила 19% для аripипразола и 13,1% для плацебо. В другом длительном 26-недельном контролируемом исследовании частота возникновения ЭПС составила 14,8% для аripипразола и 15,1% для оланзапина.

*Маниакальные эпизоды на фоне биполярного расстройства I типа:* в 12-недельном контролируемом исследовании частота возникновения ЭПС составила 23,5% для пациентов, получавших аripипразол, и 53,3% - для пациентов, принимавших галоперидол. В другом 12-недельном исследовании частота возникновения ЭПС составила 26,6% для пациентов, получавших аripипразол, и 17,6% - для пациентов, принимавших литий. В длительной 26-недельной поддерживающей фазе плацебо-контролируемого исследования частота ЭПС составила 18,2% для аripипразола и 15,7% - для плацебо.

#### *Акатизия*

В плацебо-контролируемых исследованиях частота развития акатизии у пациентов с биполярным расстройством составила 12,1% при приеме аripипразола и 3,2% - при приеме плацебо. У пациентов, страдающих шизофренией, частота развития акатизии составила 6,2% при приеме аripипразола 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 группы 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 всего 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 аripипразола, 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 аripипразола с плацебо, в которых сопоставлялось количество пациентов с потенциально клинически значимыми изменениями в значениях рутинных лабораторных тестов, не выявили важных с медицинской точки зрения различий. У 3,5% пациентов, принимавших аripипразол, 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 нежелательных эффектов были сходны с таковыми у взрослых пациентов за исключением приведенных ниже случаев, которые при приеме аripипразола 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 (отмечалась 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 встречающихся ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) побочных реакций, которые чаще наблюдались у детей и

9361 - 2019

СОГЛАСОВАНО

Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Республики Беларусь

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 (<3нг/мл) и у мальчиков (<2нг/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 (<3нг/мл) и у мальчиков (<2нг/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 (<3нг/мл) и у мальчиков (<2нг/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%) 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 (<3нг/мл) и у мальчиков (<2нг/мл) соответственно составляла 28,0% и 53,3%.

#### Сообщение о нежелательных реакциях

*Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.*

#### **Передозировка**

В клинических исследованиях и 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*

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*

При передозировке требуется поддерживающая терапия, обеспечение адекватной проходимости дыхательных путей, оксигенация, эффективная вентиляция легких и симптоматическое лечение. Необходимо учитывать возможность участия в передозировке

нескольких лекарственных средств. Поэтому следует сразу организовать мониторинг сердечно-сосудистой деятельности с постоянным ЭКГ-мониторингом для выявления возможных аритмий. После подтвержденной или предполагаемой передозировки необходимо тщательное медицинское наблюдение и мониторинг основных физиологических функций до исчезновения всех симптомов.

Активированный уголь (50 г), назначенный через один час после приема арипипразола, уменьшал  $C_{max}$  арипипразола приблизительно на 41%, а AUC - на 51%, что позволяет рекомендовать его применение при передозировке.

Несмотря на то, что информация о влиянии гемодиализа при лечении передозировки арипипразолом отсутствует, благоприятный эффект этого метода маловероятен, поскольку арипипразол в значительной мере связывается с белками плазмы крови.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

АБИЗОЛ 10 мг и 15 мг таблетки, диспергируемые в полости рта: 3 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Упаковка**

АБИЗОЛ 10 мг таблетки, диспергируемые в полости рта:

По 7 таблеток, диспергируемых в полости рта, в блистер из алюминия с силикагелем/алюминия.

4 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку;

АБИЗОЛ 15 мг таблетки, диспергируемые в полости рта:

По 7 таблеток, диспергируемых в полости рта, в блистер из алюминия с силикагелем/алюминия.

4 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

#### **Информация о производителе (заявителе)**

**Владелец лицензии:** Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., Стамбул, Турция.

**Производитель:** Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., Дюздже, Турция.