

## Состав и форма выпуска

Таблетки розового цвета, круглые, с фаской, с маркировкой "A-011" и "30" на одной стороне.

1 таблетка содержит:

*Активное вещество:* арипипразол 30 мг.

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

## Фармакологические действие

Механизм действия

Было высказано предположение, что эффективность арипипразола при шизофрении и биполярном расстройстве I опосредована сочетанием частичного агонизма в отношении дофаминовых D2 и серотониновых 5-HT1A рецепторов и антагонизма серотониновых 5-HT2A рецепторов. Арипипразол проявлял антагонистические свойства на животных моделях допаминергической гиперактивности и агонистические свойства на животных моделях допаминергической гипоактивности. Арипипразол проявлял высокую аффинность связывания *in vitro* с допаминовыми D2 и D3, серотониновыми 5-HT1A и 5-HT2A рецепторами и умеренную аффинность к допаминовым D4, серотониновым 5-HT2C и 5-HT7, альфа-1 адренергическим и гистаминовым H1 рецепторам. Арипипразол также проявлял умеренную аффинность связывания с сайтом обратного захвата серотонина и не имела заметного сродства к мускариновым рецепторам. Взаимодействие с другими рецепторами, кроме подтипов допамина и серотонина, может объяснить некоторые другие клинические эффекты арипипразола.

Дозы арипипразола в диапазоне от 0,5 до 30 мг, вводимые один раз в день здоровым субъектам в течение 2 недель, приводят к зависимому от дозы снижению связывания 11C-раклоприда, лиганда рецептора D2 / D3, с хвостатым и путаменом, обнаруженным с помощью позитронно-эмиссионной томографии. ,

Клиническая эффективность и безопасность

*Взрослые*

Шизофрения

В трех краткосрочных (от 4 до 6 недель) плацебо-контролируемых исследованиях с участием 1228 взрослых пациентов с шизофренией, имеющих положительные или

отрицательные симптомы, арипипразол был связан со статистически значимым улучшением психотических симптомов по сравнению с плацебо.

Арипипразол эффективен в поддержании клинического улучшения во время продолжения терапии у взрослых пациентов, которые показали первоначальный ответ на лечение. В контролируемом галоперидолом исследовании доля пациентов-респондеров, поддерживающих ответ на лекарственный препарат через 52 недели, была одинаковой в обеих группах (арипипразол 77% и галоперидол 73%). Общая частота завершения была значительно выше у пациентов, принимавших арипипразол (43%), чем у галоперидола (30%). Фактические оценки в шкалах оценок, используемых в качестве вторичных конечных точек, включая PANSS и Шкалу оценки депрессии Монтгомери-Осберга (MADRS), показали значительное улучшение по сравнению с галоперидолом.

В 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании у взрослых стабилизированных пациентов с хронической шизофренией арипипразол имел значительно большее снижение частоты рецидивов, 34% в группе арипипразола и 57% в плацебо.

#### Увеличение веса

В клинических испытаниях не показано, что арипипразол вызывает клинически значимое увеличение веса. В 26-недельном, контролируемом оланзапином, двойном слепом, многонациональном исследовании шизофрении, которое включало 314 взрослых пациентов и где основной конечной точкой было увеличение веса, значительно меньше пациентов имели увеличение веса как минимум на 7% по сравнению с исходным уровнем (то есть увеличение по меньшей мере 5,6 кг для среднего исходного веса ~ 80,5 кг) на арипипразол (n = 18 или 13% оцениваемых пациентов) по сравнению с оланзапином (n = 45 или 33% оцениваемых пациентов).

#### Липидные параметры

В объединенном анализе параметров липидов из плацебо-контролируемых клинических испытаний у взрослых не показано, что арипипразол вызывает клинически значимые изменения в уровнях общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

#### Пролактин

Уровни пролактина были оценены во всех испытаниях всех доз арипипразола (n = 28 242). Частота возникновения гиперпролактинемии или повышенного уровня пролактина в сыворотке у пациентов, получавших арипипразол (0,3%), была аналогична таковой у плацебо (0,2%). Для пациентов, получавших арипипразол, среднее время до начала заболевания составляло 42 дня, а средняя продолжительность - 34 дня.

Частота гипопролактинемии или снижения пролактина в сыворотке у пациентов, получавших арипипразол, составила 0,4% по сравнению с 0,02% для пациентов, получавших плацебо. Для пациентов, получавших арипипразол, среднее время до начала заболевания составляло 30 дней, а средняя продолжительность - 194 дня.

#### Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве

В двух 3-недельных, плацебо-контролируемых монотерапевтических испытаниях с гибкой дозой, включающих пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом биполярного расстройства I, арипипразол продемонстрировал превосходную эффективность по сравнению с плацебо в снижении маниакальных симптомов в течение 3 недель. Эти исследования включали пациентов с психотическими особенностями или без них, а также с быстрым циклом или без него.

В одном 3-недельном плацебо-контролируемом исследовании монотерапии с фиксированной дозой, включающем пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом биполярного расстройства I, арипипразол не продемонстрировал превосходящей эффективности по сравнению с плацебо.

В двух 12-недельных, плацебо- и активно-контролируемых испытаниях монотерапии у пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом биполярного расстройства I, с или без психотических признаков, арипипразол продемонстрировал превосходную эффективность по сравнению с плацебо на 3-й неделе и поддержание эффекта, сопоставимого с литием или галоперидол на 12 неделе. Арипипразол также продемонстрировал сопоставимую долю пациентов с симптоматической ремиссией от мании, как литий или галоперидол на 12 неделе. В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом биполярного расстройства I с психотическими признаками или без них, которые частично не реагировали на монотерапию литием или вальпроатом в течение 2 недель при терапевтических уровнях сыворотки, добавление применения арипипразола в качестве дополнительной терапии привело к более высокой эффективности в снижении маниакальных симптомов, чем монотерапия литием или вальпроатом.

В 26-недельном плацебо-контролируемом исследовании с последующим продлением на 74 недели у пациентов с маниакальным синдромом, которые достигли ремиссии арипипразола во время фазы стабилизации до рандомизации, арипипразол продемонстрировал превосходство над плацебо в предотвращении биполярного рецидива, прежде всего в предотвращении рецидива в мания, но не смогла продемонстрировать превосходство над плацебо в предотвращении рецидива депрессии.

В 52-недельном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с текущим маниакальным или смешанным эпизодом биполярного расстройства I, которые достигли устойчивой ремиссии (шкала оценки молодой мании [YMRS] и MADRS с общими оценками  $\leq 12$ ) на арипипразоле (10 мг / день до 30 мг / день) в дополнение к литию или вальпроату в течение 12 недель подряд, дополнительный арипипразол продемонстрировал превосходство над плацебо с 46% снижением риска (отношение рисков 0,54) в предотвращении биполярного рецидива и снижением риска на 65% (отношение рисков 0,35) в предотвращении рецидива мании по сравнению с дополнительным плацебо, но не смог продемонстрировать превосходство над плацебо в предотвращении рецидива депрессии. Адъюнктивный арипипразол продемонстрировал превосходство над плацебо по вторичной оценке результата в баллах клинической глобальной импрессии - биполярная версия (CGI-BP) тяжести болезни (SOI; мания). В этом исследовании пациенты были назначены исследователями с открытой монотерапией литием или вальпроатом для определения частичного отсутствия ответа. Пациенты стабилизировались в течение не

менее 12 последовательных недель с помощью комбинации арипипразола и того же стабилизатора настроения. Затем стабилизированные пациенты были рандомизированы для продолжения того же стабилизатора настроения с двойным слепым арипипразолом или плацебо. В рандомизированной фазе оценивались четыре подгруппы стабилизатора настроения: арипипразол + литий; арипипразол + вальпроат; плацебо + литий; плацебо + вальпроат. Показатели Каплана-Мейера для рецидива любого эпизода настроения для дополнительной группы лечения составляли 16% для арипипразола + лития и 18% для арипипразола + вальпроата по сравнению с 45% в группе плацебо + литий и 19% в группе плацебо + вальпроат. Детская популяция

### Шизофрения у подростков

В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 302 пациентов-шизофреников-подростков (от 13 до 17 лет) с положительными или отрицательными симптомами арипипразол был связан со статистически значимым улучшением психотических симптомов по сравнению с плацебо. В рамках субанализа пациентов подросткового возраста в возрасте от 15 до 17 лет, представляющих 74% от общей численности зарегистрированного населения, поддержание эффекта наблюдалось в течение 26-недельного открытого продленного исследования.

В 60-89-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у подростков ( $n = 146$ ; в возрасте от 13 до 17 лет) с шизофренией была статистически значимая разница в частоте рецидивов психотических симптомов между группами арипипразола (19,39%) и плацебо (37,50%). Точечная оценка отношения риска (HR) составила 0,461 (95% доверительный интервал, 0,242 до 0,879) в полной популяции. В подгрупповом анализе балльная оценка ЧСС составила 0,495 для субъектов в возрасте от 13 до 14 лет по сравнению с 0,454 для субъектов в возрасте от 15 до 17 лет. Однако оценка ЧСС для младшей (от 13 до 14 лет) группы не была точной, отражая меньшее количество субъектов в этой группе (арипипразол,  $n = 29$ ; плацебо,  $n = 12$ ) и доверительный интервал для этого оценка (в диапазоне от 0,151 до 1,628) не позволила сделать выводы о наличии лечебного эффекта. Напротив, 95% доверительный интервал для ЧСС в старшей подгруппе (арипипразол,  $n = 69$ ; плацебо,  $n = 36$ ) составлял от 0,242 до 0,879, и, следовательно, эффект лечения можно было бы сделать у пациентов старшего возраста.

### Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве у детей и подростков

Арипипразол изучали в 30-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 296 детей и подростков (от 10 до 17 лет), которые соответствовали критериям DSM-IV (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам) для биполярного расстройства I с маниакальными или смешанными эпизодами с или без психотических особенностей и имел оценку YMRS  $\geq 20$  на исходном уровне. Среди пациентов, включенных в первичный анализ эффективности, 139 пациентов имели текущий сопутствующий диагноз СДВГ.

Арипипразол превосходил плацебо по сравнению с исходным уровнем на 4 неделе и на 12 неделе по общему баллу Y-MRS. В последующем анализе улучшение по сравнению с плацебо было более выраженным у пациентов с сопутствующей сопутствующей патологией СДВГ по сравнению с группой без СДВГ, где не было никаких отличий от плацебо.

Профилактика рецидивов не установлена.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими при лечении, среди пациентов, получавших 30 мг, были экстрапирамидное расстройство (28,3%), сонливость (27,3%), головная боль (23,2%) и тошнота (14,1%). Средняя прибавка в весе за 30 недель лечения составила 2,9 кг по сравнению с 0,98 кг у пациентов, получавших плацебо.

Раздражительность, связанная с аутистическим расстройством у детей

Арипипразол изучали у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет в двух 8-недельных плацебо-контролируемых испытаниях [одно гибкое введение (от 2 до 15 мг / сутки) и одно фиксированное введение (5 мг / сутки, 10 мг / сутки). день или 15 мг / день]] и в одном 52-недельном открытом исследовании. Дозирование в этих испытаниях начинали с 2 мг / день, увеличивали до 5 мг / день через одну неделю и увеличивали на 5 мг / день с еженедельным приращением к целевой дозе. Более 75% пациентов были моложе 13 лет. Арипипразол продемонстрировал статистически превосходную эффективность по сравнению с плацебо в подшкале «Раздражительность» по аберрантному поведенческому списку. Тем не менее, клиническая значимость этого открытия не была установлена. Профиль безопасности включал увеличение веса и изменения уровня пролактина. Продолжительность долгосрочного исследования безопасности была ограничена 52 неделями. В объединенных исследованиях частота низкого уровня пролактина в сыворотке у женщин (<3 нг / мл) и мужчин (<2 нг / мл) у пациентов, получавших арипипразол, составляла 27/46 (58,7%) и 258/298 (86,6%). ) соответственно. В плацебо-контролируемых исследованиях средняя прибавка в весе составила 0,4 кг для плацебо и 1,6 кг для арипипразола.

Арипипразол также изучали в плацебо-контролируемом длительном поддерживающем исследовании. После 13-26-недельной стабилизации арипипразола (от 2 до 15 мг / сут) пациенты со стабильным ответом либо получали арипипразол, либо замещали плацебо еще 16 недель. Частота рецидивов Каплана-Мейера на 16 неделе составила 35% для арипипразола и 52% для плацебо; коэффициент риска рецидива в течение 16 недель (арипипразол / плацебо) составил 0,57 (статистически значимая разница). Среднее увеличение веса в течение фазы стабилизации (до 26 недель) для арипипразола составило 3,2 кг, а дополнительное среднее увеличение веса на 2,2 кг для арипипразола по сравнению с 0,6 кг для плацебо наблюдалось во второй фазе (16 недель) исследования. Экстрапирамидные симптомы отмечались в основном во время фазы стабилизации у 17% пациентов, при этом тремор составлял 6,5%.

Тики, связанные с расстройством Туретта у педиатрических пациентов

Эффективность арипипразола изучали у детей с синдромом Туретта (арипипразол: n = 99, плацебо: n = 44) в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, 8-недельном исследовании с использованием схемы лечения с фиксированной дозой на основе веса в группе лечения. в диапазоне доз от 5 мг / сутки до 20 мг / сутки и начальной дозе 2 мг. Пациенты были в возрасте от 7 до 17 лет и имели исходный средний балл 30 по общему баллу тика по Йельской глобальной шкале тяжести тика (TTS-YGTSS). Арипипразол показал улучшение изменения TTS-YGTSS от исходного уровня до 8-й недели 13,35 для группы с низкой дозой (5 мг или 10 мг) и 16,94 для группы с высокой дозой (10 мг или 20

мг) по сравнению с улучшением на 7,09 в группе плацебо.

Эффективность арипипразола у детей с синдромом Туретта (арипипразол: n = 32, плацебо: n = 29) также оценивали в диапазоне гибких доз от 2 мг / день до 20 мг / день и начальной дозе 2 мг в дозе. 10-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Южной Корее. Пациенты были в возрасте от 6 до 18 лет и имели средний балл 29 по TTS-YGTSS в начале исследования. В группе арипипразола наблюдалось улучшение на 14,97 при изменении TTS-YGTSS от исходного уровня до 10-й недели по сравнению с улучшением на 9,62 в группе плацебо.

В обоих этих краткосрочных испытаниях клиническая значимость результатов эффективности не была установлена, учитывая величину лечебного эффекта по сравнению с большим эффектом плацебо и неясные эффекты в отношении психосоциального функционирования. Нет никаких долгосрочных данных относительно эффективности и безопасности арипипразола при этом флуктуирующем расстройстве.

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство представить результаты исследований с ABILIFY в одном или нескольких подгруппах педиатрической популяции при лечении шизофрении и при лечении биполярного аффективного расстройства.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

Арипипразол хорошо абсорбируется, с пиковыми концентрациями в плазме, возникающими в течение 3-5 часов после дозирования. Арипипразол подвергается минимальному предсистемному метаболизму. Абсолютная пероральная биодоступность препарата в таблетках составляет 87%. На фармакокинетику арипипразола не влияет пища с высоким содержанием жиров.

### *Распределение*

Арипипразол широко распространен по всему телу с видимым объемом распределения 4,9 л / кг, что указывает на обширное экстраваскулярное распределение. В терапевтических концентрациях арипипразол и дегидро-арипипразол более чем на 99% связаны с белками сыворотки, связываясь преимущественно с альбумином.

### *Биотрансформация*

Арипипразол активно метаболизируется в печени в основном тремя путями биотрансформации: дегидрированием, гидроксигированием и N-деалкилированием. Основываясь на исследованиях in vitro, ферменты CYP3A4 и CYP2D6 отвечают за дегидрирование и гидроксигирование арипипразола, а N-деалкилирование катализируется CYP3A4. Арипипразол является основным компонентом лекарственного средства в системном кровообращении. В устойчивом состоянии дегидро-арипипразол, активный метаболит, представляет около 40% AUC арипипразола в плазме.

## *Устранение*

Средний период полувыведения для арипипразола составляет приблизительно 75 часов у обширных метаболизаторов CYP2D6 и приблизительно 146 часов у слабых метаболизаторов CYP2D6.

Общий клиренс тела арипипразола составляет 0,7 мл / мин / кг, который в основном печеночный.

После однократного перорального приема [14C] -меченного арипипразола приблизительно 27% введенной радиоактивности было восстановлено в моче и приблизительно 60% в фекалиях. Менее 1% неизмененного арипипразола выводится с мочой и приблизительно 18% восстанавливается без изменений в фекалиях.

## *Детская популяция*

Фармакокинетика арипипразола и дегидро-арипипразола у детей в возрасте от 10 до 17 лет была аналогична таковой у взрослых после коррекции на различия в весе тела.

## *Фармакокинетика в особых группах пациентов*

### *Престарелые*

Нет никаких различий в фармакокинетике арипипразола между здоровыми пожилыми и более молодыми взрослыми субъектами, а также нет какого-либо заметного влияния возраста в популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с шизофренией.

### *Пол*

Нет никаких различий в фармакокинетике арипипразола между здоровыми мужчинами и женщинами, а также нет какого-либо заметного влияния пола в популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с шизофренией.

### *Курение*

Популяционная фармакокинетическая оценка не выявила доказательств клинически значимого влияния курения на фармакокинетику арипипразола.раса

Популяционная фармакокинетическая оценка не показала доказательств связанных с расой различий в фармакокинетике арипипразола.

### *Почечная недостаточность*

Фармакокинетические характеристики арипипразола и дегидро-арипипразола оказались схожими у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с молодыми здоровыми субъектами.

### *Печеночная недостаточность*

Однократное исследование пациентов с различными степенями цирроза печени (классы А, В и С по шкале Чайлд-Пью) не выявило значительного влияния печеночной недостаточности

на фармакокинетику арипипразола и дегидро-арипипразола, но исследование включало только 3 пациентов с циррозом печени класса C, которого недостаточно, чтобы сделать выводы об их метаболической способности.

#### *Доклинические данные по безопасности*

Доклинические данные не показывают особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для размножения и развития.

Токсикологически значимые эффекты наблюдались только при дозах или воздействиях, которые в достаточной степени превышали максимальную дозу или воздействие на человека, указывая на то, что эти эффекты были ограничены или не имели отношения к клиническому применению. Они включали: дозозависимую адренокортикальную токсичность (накопление липофусцинового пигмента и / или потерю паренхиматозных клеток) у крыс через 104 недели при дозе от 20 мг / кг / сутки до 60 мг / кг / сутки (от 3 до 10 раз от среднего устойчивого AUC при максимальной рекомендуемой дозе для человека) и увеличение адренокортикальных карцином и комбинированных адренокортикальных аденом / карцином у самок крыс при дозе 60 мг / кг / день (в 10 раз больше среднего стационарного AUC при максимальной рекомендуемой дозе для человека). Наибольшее неопухоловое воздействие у самок крыс в 7 раз превышало воздействие на человека в рекомендуемой дозе.

Дополнительным открытием был желчнокаменный болезни как следствие осаждения сульфатных конъюгатов гидрокси-метаболитов арипипразола в желчи обезьян после многократного перорального приема в дозе от 25 мг / кг / день до 125 мг / кг / день (от 1 до 3-кратного среднего устойчивого AUC в максимальной рекомендуемой клинической дозе или в 16-81 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека в расчете на мг / м<sup>2</sup>). Однако концентрации сульфатных конъюгатов гидроксиарипипразола в желчи человека при самой высокой предложенной дозе, 30 мг в день, составляли не более 6% от концентрации желчи, обнаруженной у обезьян в 39-недельном исследовании, и значительно ниже (6%) их пределы растворимости *in vitro*.

В исследованиях с повторными дозами на ювенильных крысах и собаках профиль токсичности арипипразола был сопоставим с таковым, наблюдаемым у взрослых животных, и не было обнаружено признаков нейротоксичности или побочных реакций на развитие. На основании результатов полного спектра стандартных тестов на генотоксичность арипипразол был признан негенотоксичным. Арипипразол не снижал фертильность в исследованиях репродуктивной токсичности. Токсичность развития, включая дозозависимое замедленное оксификация плода и возможные тератогенные эффекты, наблюдалась у крыс в дозах, приводящих к субтерапевтическому воздействию (на основе AUC), и у кроликов в дозах, приводящих к воздействиям, в 3 и 11 раз превышающим средний стационарный AUC при максимальной рекомендуемой клинической дозе. Материнская токсичность возникала в дозах, сходных с дозами, вызывающими токсичность для развития.

## Показания к применению

Абилифай назначается для лечения шизофрении у взрослых и подростков в возрасте 15 лет и старше.

Также препарат показан:

- для лечения маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени при биполярном расстройстве I и для предотвращения нового маниакального эпизода у взрослых, которые испытывали преимущественно маниакальные эпизоды и чьи маниакальные эпизоды реагировали на лечение арипипразолом.
- для лечения до 12 недель маниакальных эпизодов от умеренной до тяжелой степени при биполярном расстройстве I у подростков в возрасте 13 лет и старше.

## Дозировка и способ применения

### *Взрослые*

Шизофрения: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг / день или 15 мг / день с поддерживающей дозой 15 мг / день, вводимой по схеме один раз в день, независимо от приема пищи. Абилифай эффективен в диапазоне доз от 10 мг / день до 30 мг / день. Повышенная эффективность в дозах, превышающих суточную дозу 15 мг, не была продемонстрирована, хотя отдельные пациенты могут извлечь выгоду из более высокой дозы. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I: рекомендуемая начальная доза - 15 мг, вводимая один раз в день, без учета приема пищи в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Некоторым пациентам может быть полезна более высокая доза. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Предотвращение рецидивов маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I: для предотвращения рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, которые получали арипипразол в качестве монотерапии или комбинированной терапии, продолжают терапию в той же дозе. Корректировки суточной дозы, включая снижение дозы, следует рассматривать на основании клинического статуса.

### *Детская популяция*

Шизофрения у подростков в возрасте 15 лет и старше: рекомендуемая доза составляет 10 мг / день, вводимая один раз в день, независимо от приема пищи. Лечение следует начинать с 2 мг (используя пероральный раствор Абилифай 1 мг / мл) в течение 2 дней, титровать до 5 мг в течение 2 дополнительных дней, чтобы достичь рекомендуемой суточной дозы 10 мг. При необходимости последующее увеличение дозы следует вводить с шагом 5 мг, не превышая максимальную суточную дозу 30 мг. Абилифай эффективен в диапазоне доз от 10 мг / день до 30 мг / день. Повышенная эффективность в дозах, превышающих суточную дозу 10 мг, не была продемонстрирована, хотя отдельные пациенты могут извлечь выгоду из более высокой дозы.

Абилифай не рекомендуется для использования у пациентов с шизофренией младше 15 лет из-за недостаточных данных о безопасности и эффективности. Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I у подростков в возрасте 13 лет и старше: рекомендуемая доза - 10 мг / день, назначаемая один раз в день, независимо от приема пищи. Лечение следует начинать с 2 мг (используя пероральный раствор Абилифай 1 мг / мл) в течение 2 дней, титровать до 5 мг в течение 2 дополнительных дней, чтобы достичь рекомендуемой суточной дозы 10 мг. Продолжительность лечения должна быть минимально необходимой для контроля симптомов и не должна превышать 12 недель. Повышенная эффективность при дозах, превышающих суточную дозу 10 мг, не была продемонстрирована, а суточная доза 30 мг связана со значительно более высокой частотой значительных побочных реакций, включая связанные с ЭПС события, сонливость, усталость и увеличение веса). Поэтому дозы выше 10 мг / день следует использовать только в исключительных случаях и при тщательном клиническом мониторинге. Младшие пациенты подвергаются повышенному риску возникновения побочных эффектов, связанных с арипипразолом. Таким образом, препарат не рекомендуется для использования у пациентов младше 13 лет.

Раздражительность, связанная с аутистическим расстройством: безопасность и эффективность Абилифая у детей и подростков в возрасте до 18 лет еще не установлены. Доступные в настоящее время данные описаны в разделе 5.1, но никакие рекомендации по позологии не могут быть сделаны.

Тики, связанные с расстройством Туретта: безопасность и эффективность Абилифая у детей и подростков от 6 до 18 лет еще не установлены.

#### *Особое население*

##### **Печеночная недостаточность**

Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью имеющих данных недостаточно для выработки рекомендаций. У этих пациентов дозировка должна осуществляться осторожно. Тем не менее, максимальная суточная доза 30 мг следует использовать с осторожностью у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

##### **Почечная недостаточность**

Коррекция дозы не требуется у пациентов с почечной недостаточностью.

## Престарелые

Безопасность и эффективность Абилифая в лечении шизофрении или маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I у пациентов в возрасте 65 лет и старше не установлены. Из-за большей чувствительности этой группы населения следует учитывать более низкую начальную дозу, когда этого требуют клинические факторы.

## Пол

Для пациентов женского пола не требуется корректировка дозы по сравнению с пациентами мужского пола.

## Курение

В соответствии с метаболическим путем арипипразола у курильщиков не требуется коррекции дозы.

## Доза корректировки из-за взаимодействий

При одновременном приеме сильных ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6 с арипипразолом дозу арипипразола следует уменьшить. Когда ингибитор CYP3A4 или CYP2D6 снят с комбинированной терапии, дозу арипипразола следует увеличить.

При одновременном приеме сильных индукторов CYP3A4 с арипипразолом дозу арипипразола следует увеличить. Когда индуктор CYP3A4 снят с комбинированной терапии, дозу арипипразола следует уменьшить до рекомендованной дозы.

## Способ применения

Абилифай предназначен для перорального применения.

Ородиспергируемые таблетки или пероральный раствор могут использоваться в качестве альтернативы таблеткам Абилифай для пациентов, которым трудно глотать таблетки.

## Лекарственное взаимодействие

Не выявлено существенного влияния блокатора гистаминовых H<sub>2</sub>-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<sub>max</sub> и AUC арипипразола на 68% и 73% соответственно, и уменьшением C<sub>max</sub> 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.

## **Передозировка**

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.

## 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 кровотечение, 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 син