

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**АРІЛЕНТАЛ**  
**(ARILENTAL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* аripiprazole;

1 таблетка містить аripiprazолу 10 мг або 15 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна (тип 101); лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; целюлоза мікрокристалічна (тип 102); магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Арілентал, таблетки, по 10 мг, № 7 у блістері, 4 блістери в пачці: таблетки білого кольору, капсулоподібні, двоопуклі, з гравіруванням «10» з одного боку та «ZL» з іншого;

Арілентал, таблетки, по 15 мг, № 7 у блістері, 4 блістери в пачці: таблетки білого кольору, круглі, двоопуклі, з гравіруванням «15» з одного боку та «ZL» з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на нервову систему. Психолептичні засоби. Антипсихотичні засоби. Інші антипсихотичні засоби. Аripiprazол.

Код АТХ N05A X12.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Антипсихотичний препарат (нейролептик). Припускають, що терапевтична дія аripiprazолу при шизофренії обумовлена поєднанням часткової агоністичної активності відносно дофамінових D2- і серотонінових 5HT1a-рецепторів і антагоністичною активністю щодо серотонінових 5HT2-рецепторів.

Аripiprazол має високу афінність *in vitro* до дофамінових D2- і D3-рецепторів, серотонінових 5HT1a- і 5HT2a-рецепторів і помірну афінність до дофамінових D4-, серотонінових 5HT2c- і 5HT7-,  $\alpha$ 1-адренорецепторів і гістамінового H1-рецептора. Аripiprazол характеризується також помірною афінністю до ділянок зворотного захоплення серотоніну і відсутністю афінності до мускаринових рецепторів. В експериментальних дослідженнях на тваринах аripiprazол виявляв антагонізм відносно допамінергічної гіперактивності і агонізм відносно допамінергічної гіпоактивності. Деякі клінічні ефекти аripiprazолу можна пояснити взаємодією з допаміновими і серотоніновими рецепторами.

*Фармакокінетика.*

Всмоктування

Після прийому всередину аripiprazол швидко всмоктується з ШКТ.  $C_{max}$  в плазмі досягається через 3-5 год. Абсолютна біодоступність - 87%. Прийом їжі не впливає на біодоступність аripiprazолу.

Розподіл і метаболізм

C<sub>ss</sub> досягається через 14 днів. Кумуляція препарату при багаторазовому прийомі передбачувана. Показники фармакокінетики арипіпразолу в рівноважному стані пропорційні дозі. Не відмічено добових коливань розподілу арипіпразолу і його метаболіту дегідроарипіпразолу.

Арипіпразол інтенсивно розподіляється в тканинах, V<sub>d</sub> становить 4,9 л/кг. При терапевтичній концентрації більше 99% арипіпразолу зв'язується з білками сироватки, головним чином з альбуміном.

Встановлено, що дегідроарипіпразол, головний метаболіт в плазмі людини, володіє такою ж афінністю до допамінових D<sub>2</sub>-рецепторів, як і арипіпразол.

Арипіпразол піддається пресистемному метаболізму лише мінімально. Метаболізується в печінці трьома способами: дегідруванням, гідроксилуванням і N-дезалкілуванням. *In vitro* дегідрування і гідроксилування арипіпразолу відбувається під дією ізоферментів CYP3A4 і CYP2D6, N-дезалкілування-CYP3A4.

Активність Аріленталу головним чином обумовлена наявністю незміненого арипіпразолу.

В рівноважному стані AUC дегідроарипіпразолу в плазмі становить близько 39% AUC арипіпразолу.

#### Виведення

Середній T<sub>1/2</sub> арипіпразолу - близько 75 год.

Після одноразового прийому міченого <sup>14</sup>C арипіпразолу приблизно 27% і 60% радіоактивності визначається в сечі і калі відповідно. Менше 1 % незміненого арипіпразолу визначається в сечі і приблизно 18% прийнятої дози в незміненому вигляді виводиться з калом. Загальний кліренс арипіпразолу становить 0,7 мл/хв/кг, головним чином за рахунок виведення печінкою.

Арипіпразол не впливає на фармакокінетику і фармакодинаміку варфарину, тобто витісняє варфарин зі зв'язку з білками крові.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування гострих нападів шизофренії та як підтримуюча терапія для пацієнтів з шизофренією. Лікування гострих маніакальних епізодів біполярного розладу I типу і як підтримуюча терапія для пацієнтів з біполярним розладом I типу, які перед цим перенесли маніакальний або змішаний епізод.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до арипіпразолу та інших компонентів препарату.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Не виявлено значимого впливу H<sub>2</sub>-блокатора гістамінових рецепторів фамотидину, що викликає значне пригнічення секреції соляної кислоти у шлунку, на фармакокінетику арипіпразолу.

Відомі різні шляхи метаболізму арипіпразолу, у тому числі за участю ферментів CYP2D6 і CYP3A4. У здорових добровольців потужні інгібітори CYP2D6 (хінідин) і CYP3A4 (кетоконазол) зменшували кліренс арипіпразолу при прийомі на 52 % і 38 % відповідно. Тому слід зменшувати дозу арипіпразолу при застосуванні його у сполученні з інгібіторами CYP3A4 і CYP2D6.

Прийом 30 мг арипіпразолу разом з карбамазепіном, потужним індуктором CYP3A4, супроводжувався зниженням на 68 % і 73 % максимальної концентрації у плазмі крові (C<sub>max</sub>) і площі під кривою «концентрація-час» (AUC) арипіпразолу відповідно і зниженням на 69 % і 71 % C<sub>max</sub> і AUC його активного метаболіту дегідроарипіпразолу відповідно. Можна чекати аналогічної дії та інших потужних індукторів CYP3A4 і CYP2D6.

У метаболізмі арипіпразолу *in vitro* не беруть участі ферменти CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 і CYP2E1, у зв'язку з чим курцям не потребується коригування дози препарату.

При одночасному прийомі літію або вальпроату з арипіпразолом, жодних клінічно значущих змін в концентраціях арипіпразолу не помічалось.

Арипіпразол у дозах 10-30 мг на добу значуще не впливав на метаболізм субстратів CYP2D6 (декстрометорфан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол, варфарин) і CYP3A4 (декстрометорфан). Крім того, арипіпразол і його основний метаболіт дегідроарипіпразол не змінював метаболізму за участю ферменту CYP1A2 *in vitro*. Малоімовірний клінічно значущий вплив арипіпразолу на лікарські засоби, що метаболізуються за участю цих ферментів. Арипіпразол не впливає на фармакокінетику і фармакодинамику варфарину, тобто не витісняє варфарин зі зв'язку з білками крові.

### **Особливості застосування.**

Схильність до суїцидних думок і спроб характерна для психозів, тому терапію необхідно поєднувати з ретельним медичним спостереженням. Призначати препарат Арілентал слід у мінімальній кількості, достатній для лікування пацієнта; це зменшить ризик передозування.

Ризик розвитку пізньої дискінезії зростає у міру збільшення тривалості терапії нейролептиками, тому з появою симптомів пізньої дискінезії при застосуванні Аріленталу слід зменшити дозу цього препарату або відмінити його. Після відміни терапії ці симптоми можуть тимчасово посилитися або навіть уперше з'явитися.

При лікуванні нейролептиками, у тому числі арипіпразолом, було описано загрозливий для життя симптомокомплекс, відомий під назвою «злоякісний нейролептичний синдром» (ЗНС). Цей синдром виявляється гіперпірексією, м'язовою ригідністю, порушеннями психіки і нестабільністю вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс і артеріальний тиск, тахікардія, пітливість і аритмії серця). Крім того, іноді виникають збільшення активності креатинфосфокінази, міоглобінурія (рабдоміоліз) і гостра ниркова недостатність. У разі виникнення симптомів ЗНС або нез'ясованої гарячки всі нейролептики, у тому числі Арілентал, слід відмінити.

Гіперглікемія, у деяких випадках виражена і зв'язана з кетоацидозом, що може призвести до гіперосмолярної коми і навіть летального наслідку, була відзначена у пацієнтів, які приймали атипові нейролептики. Хоча зв'язок між прийомом атипових нейролептиків та порушеннями гіперглікемічного типу залишається неясним, хворим, у яких виявлено цукровий діабет, слід регулярно визначати рівень глюкози в крові при прийомі атипових нейролептиків. Пацієнтам, з факторами ризику виникнення цукрового діабету (ожиріння, наявність діабету в родині) при прийомі атипових нейролептиків слід визначати рівень глюкози в крові на початку курсу і періодично у процесі прийому препарату. Для пацієнтів, які приймають атипові нейролептики, необхідне постійне спостереження за розвитком симптомів гіперглікемії, включаючи посилену спрагу, прискорене сечовипускання, поліфагію, слабкість.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (з ішемічною хворобою серця або перенесеним інфарктом міокарда, з серцевою недостатністю і порушеннями провідності), цереброваскулярними захворюваннями і станами, що призводять до артеріальної гіпотензії (зневоднення, гіповолемія і прийом гіпотензивних препаратів) у зв'язку з можливістю розвитку ортостатичної гіпотензії; пацієнтам із судомними нападами або захворюваннями, при яких можливі судоми; пацієнтам з підвищеним ризиком гіпертермії, наприклад, при інтенсивних фізичних навантаженнях, перегріванні, прийомі антихолінергічних препаратів, при зневодненні через здатність нейролептиків порушувати терморегуляцію; пацієнтам з підвищеним ризиком аспіраційної пневмонії через ризик

порушення моторної функції стравоходу та аспірації; пацієнтам з ожирінням і при наявності діабету в родині.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. У період вагітності Арілентал можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Немає достатнього досвіду застосування препарату у період годування груддю. За необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Під час лікування слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими потенційно небезпечними механізмами.

**Спосіб застосування та дози.**

*Шизофренія*

Рекомендується призначати Арілентал у початковій дозі 10 або 15 мг 1 раз на день, незалежно від прийому їжі. Підтримуюча доза становить 15 мг на добу. Доведена ефективність препарату у дозах від 10 до 30 мг на добу.

*Маніакальні епізоди при біполярному розладі*

Арілентал слід приймати 1 раз на добу незалежно від прийому їжі, починаючи з дози 15 або 30 мг на добу. Зміну дози за необхідності слід проводити з інтервалом не менше 24 годин. У ході клінічних досліджень продемонстрована ефективність препарату в дозах 15-30 мг на добу при маніакальних епізодах при прийомі протягом 3-12 тижнів. Безпека доз понад 30 мг на добу не оцінювалася, тому не слід перевищувати добову дозу 30 мг.

При спостереженні за пацієнтами з біполярним розладом I типу і маніакальними або змішаними епізодами, у яких не було симптомів при прийомі Аріленталу (15 мг або 30 мг на добу при початковій дозі 30 мг на добу) протягом 6 тижнів, таку підтримуючу терапію слід вважати ефективною. Слід періодично обстежувати пацієнтів для визначення необхідності продовження підтримуючої терапії.

Не потрібна зміна дозування препарату при призначенні його пацієнтам з нирковою/печінковою недостатністю (клас А, В і С за класифікацією Чайлда-П'ю).

Хоча досвід застосування препарату пацієнтами віком понад 65 років обмежений, корегувати дозу для цієї категорії пацієнтів не потрібно.

*Діти.* Не застосовують дітям.

**Передозування.**

*Симптоми:* нудота, блювання, астенія, пронос і сонливість. У госпіталізованих пацієнтів не виявлено клінічно значущих змін основних фізіологічних показників, лабораторних параметрів і ЕКГ.

Були повідомлення про випадкове або навмисне передозування арипіпразолу з одноразовим прийомом до 1080 мг, що не мали летального наслідку.

Постмаркетинговий досвід одноразового прийому дорослими пацієнтами до 450 мг арипіпразолу свідчить про можливий розвиток тахікардії. Крім того, описано випадки передозування арипіпразолом дітей (прийом до 195 мг). До потенційно небезпечних симптомів передозування належать екстрапірамідні розлади і втрата свідомості, яка швидко проходить.

При передозуванні потрібна підтримуюча терапія, забезпечення адекватної прохідності дихальних шляхів, оксигенація, ефективна вентиляція легень і симптоматичне лікування.

Негайно слід розпочати контролювання показників роботи серця з реєстрацією ЕКГ для виявлення аритмій. Після підтвердженого або передбачуваного передозування арипіпразолу необхідне ретельне медичне спостереження до зникнення всіх симптомів.

Активоване вугілля (50 г), введене через 1 годину після прийому арипіпразолу, зменшує площу під кривою «концентрація-час» і тривалість перебування та рівень максимальної концентрації у крові арипіпразолу на 51 % і 41 % відповідно, що дає змогу рекомендувати його застосування при передозуванні.

Хоча достовірних даних про застосування гемодіалізу при передозуванні арипіпразолу немає, сприятливий ефект цього методу малоімовірний, тому що арипіпразол не виводиться нирками у незміненому вигляді і значною мірою зв'язується з білками плазми.

### ***Побічні реакції.***

Частота побічних ефектів: дуже рідко поширені ( $\leq 0,01\%$ ), рідко поширені ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), непоширені ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), поширені ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), дуже поширені ( $\geq 10\%$ ).

*З боку серцево-судинної системи:* дуже рідко поширені – непритомність; рідко поширені – вазовагальний синдром, розширення серця, тріпотіння передсердь, тромбофлебіт, внутрішньочерепна кровотеча, ішемія головного мозку; непоширені – брадикардія, відчуття серцебиття, інфаркт міокарда, подовження QT-інтервалу, зупинка серця, крововиливи, фібриляція передсердь, серцева недостатність, атріовентрикулярна блокада, ішемія міокарда, тромбоз глибоких вен, флебіт, екстрасистолія; поширені – ортостатична гіпотензія, тахікардія.

*З боку травного тракту:* дуже рідко поширені – підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ); рідко поширені – езофагіт, кровотеча ясен, запалення язика, блювання з домішками крові, кишкові кровотечі, виразка дванадцятипалої кишки, хейліт, гепатит, збільшення печінки, панкреатит, перфорація кишечнику; непоширені – збільшення апетиту, гастроентерит, утруднене ковтання, метеоризм, гастрит, зубний карієс, гінгівіт, геморої, шлунково-стравохідний рефлюкс, шлунково-кишкові крововиливи, періодонтальний абсцес, набряк язика, нетримання калу, коліт, ректальні крововиливи, стоматит, виразки в роті, холецистит, фекалома, кандидоз слизової оболонки рота, жовчнокам'яна хвороба, відрижка, виразка шлунка; поширені – диспепсія, блювання, запор; дуже поширені – нудота, втрата апетиту.

*З боку імунної системи:* дуже рідко поширені – алергічні реакції (анафілаксія, ангіоневротичний набряк, свербіж і кропив'янка).

*З боку кістково-м'язової системи:* дуже рідко поширені – збільшення активності креатинфосфокінази, рабдоміоліз, тендиніт, тендобурсит, ревматоїдний артрит, міопатія; непоширені – біль у суглобах і кістах, міастенія, артрит, артроз, м'язова слабкість, спазми, бурсит; поширені – міалгія, судоми.

*З боку нервової системи:* рідко поширені – марення, ейфорія, букогlossenальний синдром, акінезія, пригнічення свідомості аж до втрати свідомості, знижені рефлекси, нав'язливі думки, зляканий нейролептичний синдром; непоширені – дистонія, посмикування м'язів, ослаблення концентрації уваги, парестезія, тремор кінцівок, імпотенція, брадикінезія, знижене/підвищене лібідо, панічні реакції, апатія, дискінезія, ослаблення пам'яті, ступор, амнезія, інсульт, гіперактивність, деперсоналізація, синдром неспокійних ніг (акатизія), міоклонус, пригнічений настрій, підвищені рефлекси, уповільнення розумової функції, підвищена чутливість до подразників, гіпотонія, порушення окорухової реакції; поширені – запаморочення, тремор, екстрапірамідний синдром, психомоторне порушення, депресія, нервозність, підвищене слиновиділення, ворожість, суїцидальні думки, маніакальні думки, нетверда хода, сплутаність свідомості, опір виконанню пасивних рухів (синдром зубчастого колеса); дуже поширені – безсоння, сонливість, акатизія.

*З боку дихальної системи:* рідко поширені – кровохаркання, аспіраційна пневмонія, посилене виділення мокротиння, сухість слизової оболонки носа, набряк легень, емболія легеневої артерії, гіпоксія, дихальна недостатність, апное; непоширені – бронхіальна астма, носова кровотеча, гикавка, ларингіт; поширені: задишка, пневмонія.

*З боку шкіри:* рідко поширені – макулопапульозні висипання, ексfolіативний дерматит, кропив'янка; непоширені – акне, везикулобульозні (пухирчасті) висипи, екзема, алопеція (облисіння), псоріаз, себорея; поширені – сухість шкіри, свербіж, підвищена пітливість, виразки шкіри.

*З боку органів чуття:* рідко поширені – посилена сльозотеча, часте миготіння, зовнішній отит, амбліопія, глухота, диплопія, очні крововиливи, фотофобія; непоширені – сухість ока, біль в очах, дзвін у вухах, запалення середнього вуха, катаракта, втрата смаку, блефарит; поширені – кон'юнктивіт, біль у вухах.

*З боку сечостатевої системи:* рідко поширені – біль у молочній залозі, цервіцит, галакторея, аноргазмія, печіння у ділянці статевих органів, глікозурія, гінекомастія (збільшення молочних залоз у чоловіків), сечокам'яна хвороба, болісна ерекція; непоширені – цистит, прискорене сечовипускання, лейкорея, затримка сечовипускання, гематурія, дизурія, аменорея, передчасна еякуляція, піхвова кровотеча, вагінальний кандидоз, ниркова недостатність, маткова кровотеча, менорагія, альбумінурія, камені в нирках, ніктурія, поліурія, позиви до сечовипускання; поширені – нетримання сечі.

*Метаболічні порушення:* рідко поширені – гіперкаліємія, подагра, гіпернатріємія, ціаноз, окислення сечі, гіпоглікемічна реакція; непоширені – зневоднення, набряк, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпокаліємія, цукровий діабет, підвищений рівень АЛТ, гіперліпідемія, гіпоглікемія, спрага, підвищення вмісту сечовини в крові, гіпонатріємія, підвищений рівень АСТ, підвищення лужної фосфатази, залізодефіцитна анемія, підвищений креатинін, білірубінемія, підвищений рівень лактатдегідрогенази, ожиріння; поширені – втрата маси тіла, підвищення рівня креатинфосфокінази.

*Організм у цілому:* рідко поширені – біль у горлі, скутість у спині, тяжкість у голові, кандидоз, скутість в горлі, синдром Мендельсона, тепловий удар; непоширені – біль у ділянці таза, набряк обличчя, загальне нездужання, світлочутливість, біль у щелепі, озноб, скутість щелеп, здуття живота, відчуття напруження у грудях; поширені – грипоподібний синдром, периферичний набряк, біль у грудній клітці, у шиї.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробники.**

Актавіс Лтд./Actavis Ltd.

#### **Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності.**

BLB 016, Булебел Індастріал Естейт, м. Зейтун, ZTN 3000, Мальта/  
BLB 016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN 3000, Malta.

**Заявник.**

ЗАТ «Фармліга».

**Місцезнаходження заявника.**

Вул. Мейстру, 9, м. Вільнюс, LT-02189, Литовська Республіка.