

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Піпзол 5, Піпзол 10, Піпзол 15, Піпзол 30
(Pipzol 5, Pipzol 10, Pipzol 15, Pipzol 30)

Склад:

діюча речовина: арипіпразол;

1 таблетка містить арипіпразолу 5 мг або 10 мг або 15 мг або 30 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, крохмаль кукурудзяний, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, барвники: індиго кармін (E 132) (для 5 мг); заліза оксид жовтий (E 172) (для 15 мг); заліза оксид червоний (E 172) (для 10 мг та 30 мг).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

- таблетки по 5 мг: прямокутні таблетки із закругленими краями, блакитного кольору з вкрапленнями, з тисненням «250» з одного боку та гладкі з іншого;
- таблетки по 10 мг: прямокутні таблетки із закругленими краями, рожевого кольору з вкрапленнями, з тисненням «252» з одного боку та гладкі з іншого;
- таблетки по 15 мг: круглі таблетки жовтого кольору з вкрапленнями, зі скошеними краями, з тисненням «253» з одного боку, та гладкі з іншого;
- таблетки по 30 мг: круглі таблетки рожевого кольору з вкрапленнями, зі скошеними краями, з тисненням «L 255» з одного боку, та гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби (нейролептики). Арипіпразол.

Код АТХ N05A X12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Терапевтична дія арипіпразолу при шизофренії обумовлена сполученням часткової агоністичної активності відносно D2 дофамінових і 5HT_{1a} серотонінових рецепторів і антагоністичною активністю відносно 5HT₂ серотонінових рецепторів.

Арипіпразол має високу афінність *in vitro* до D2 і D3 дофамінових рецепторів, 5HT_{1a} і 5HT_{2a} серотонінових рецепторів та помірну афінність до D4 дофамінових, 5HT_{2c} і 5HT₇ серотонінових рецепторів, альфа 1-адренорецепторів та H₁ гістамінових рецепторів. Арипіпразол характеризується також помірною афінністю до ділянок зворотнього захоплення серотоніну та відсутністю афінності до мускаринових рецепторів. Арипіпразол в експериментах на тваринах виявляв антагонізм відносно дофамінергічної гіперактивності та агонізм відносно дофамінергічної гіпоактивності. Взаємодією не тільки з дофаміновими та серотоніновими рецепторами можна пояснити деякі клінічні ефекти арипіпразолу.

Фармакокінетика.

Активність препарату обумовлена діючою речовиною - арипіпразолом. Середній період напіввиведення арипіпразолу становить приблизно 75 годин. Рівноважна концентрація досягається через 14 днів. Кумуляція препарату при багаторазовому прийомі передбачувана. Показники фармакокінетики арипіпразолу в рівноважному стані пропорційні дозі. Не відзначено добових коливань розподілу арипіпразолу і його метаболіту дегідроарипіпразолу. Встановлено, що головний метаболіт препарату в плазмі людини, дегідроарипіпразол, має таку ж афінність до D2 дофамінових рецепторів, як і арипіпразол.

Арипіпразол швидко всмоктується після прийому препарату, при цьому максимальна концентрація в плазмі досягається через 3-5 годин. Абсолютна біодоступність таблеток препарату складає 87 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність арипіпразолу.

При терапевтичній концентрації більше 99 % арипіпразолу зв'язується з білками сироватки, головним чином з альбуміном. Арипіпразол піддається пресистемному метаболізму лише мінімально. Арипіпразол метаболізується в печінці трьома способами: дегідруванням, гідроксилюванням та N-дезалкілюванням. За даними експериментів *in vitro*, дегідрування та гідроксилювання арипіпразолу відбувається під дією ферментів CYP3A4 і CYP2D6, а N- дезалкілювання каталізується ферментом CYP3A4. При рівноважному стані площа під кривою «концентрація лікарського засобу – час» (AUC) дегідроарипіпразолу складає приблизно 39 % AUC арипіпразолу в плазмі.

Після одноразового прийому міченого [^{14}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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострих нападів шизофренії та підтримуюча терапія у пацієнтів з шизофренією.

Лікування гострих маніакальних епізодів біполярного розладу I типу і підтримуюча терапія у пацієнтів з біполярним розладом I типу, які перед цим перенесли маніакальний або змішаний епізод.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до арипіпразолу або будь-якого іншого компонента, що входить до складу препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не виявлено значимого впливу H_2 -блокатора гістамінових рецепторів фамотидину, що викликає значне пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку, на фармакокінетику арипіпразолу.

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

Прийом 30 мг арипіпразолу з карбамазепіном, потужним індуктором CYP3A4, супроводжувався зниженням на 68 % і 73 % C_{max} і AUC арипіпразолу відповідно і зниженням на 69 % і 71 % C_{max} і AUC його активного метаболіту дегідроарипіпразолу відповідно. Можна чекати аналогічної дії й 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 малоймовірна його взаємодія з препаратами й іншими факторами (такими як паління), здатними інгібувати або активувати ці ферменти.

Одочасний прийом літію або вальпроату з 30 мг арипіпразолу не зробив клінічно значимого впливу на фармакокінетику арипіпразолу.

У ході клінічних досліджень арипіпразол у дозах 10-30 мг/добу не виявляв значущого впливу 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*. Малоймовірний клінічно значущий вплив арипіпразолу на препарати, 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.

Суїцидні спроби. Схильність до суїцидних думок і спроб характерна для психозів, тому лікарська терапія повинна супроводжуватися з ретельним медичним спостереженням. Препарат слід виписувати в мінімальній кількості, достатній для лікування пацієнта; це зменшить ризик передозування.

Пізня дискінезія. Ризик розвитку пізньої дискінезії зростає в міру збільшення тривалості терапії нейролептиками, тому з появою на фоні прийому препарату симптомів пізньої дискінезії слід зменшити дозу цього препарату або відмінити його. Після відміни терапії ці симптоми можуть тимчасово підсилитися або навіть уперше з'явитися.

Злоякісний нейролептичний синдром. При лікуванні нейролептиками, у тому числі арипіпразолом, описаний 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 спостерігається збільшення активності креатинфосфокінази, міоглобінурія (рабдоміоліз) і гостра ниркова недостатність. У разі виникнення симптомів ЗНС або нез'ясованої гарячки всі нейролептики, у тому числі Піпзол 5, Піпзол 10, Піпзол 15, Піпзол 30, слід відмінити.

Гіперглікемія і цукровий діабет. Гіперглікемія, у деяких випадках виражена і пов'язана з кето-ацидозом, що може призвести до гіперосмолярної коми і навіть смерті, була відзначена у пацієнтів, які приймали атипіві нейролептики. Хоча зв'язок між прийомом атипіві нейролептиків та порушеннями гіперглікемічного типу залишається неясним, хворі, у яких виявлено цукровий діабет, повинні регулярно визначати рівень глюкози в крові при прийомі атипіві нейролептиків. Пацієнти, у яких присутні фактори ризику виникнення цукрового діабету (ожиріння, наявність діабету в родині), при прийомі атипіві нейролептиків повинні визначати рівень глюкози в крові на початку курсу і періодично в процесі прийому препарату. Усім пацієнтам, які приймають атипіві нейролептики, необхідне постійне спостереження за розвитком симптомів гіперглікемії, таких як посилена спрага, прискорене сечовипускання, поліфагія, слабкість.

З обережністю застосовувати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (з ішемічною хворобою серця або перенесеним інфарктом міокарда, із серцевою недостатністю і порушеннями провідності), цереброваскулярними захворюваннями і станами, що призводять до 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 й аспірації; пацієнтам, з ожирінням і наявністю діабету в родині.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося.

Препарат можна приймати під час вагітності тільки за умови, що потенційна користь застосування перевищує потенційний ризик для плода.

Під час досліджень арипіпразол проникав у молоко тварин. Даних про проникнення арипіпразолу в грудне молоко людини немає. Годувати груддю при застосуванні препарату не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Як і при застосуванні інших нейролептиків, при призначенні арипіпразолу пацієнта потрібно попередити про небезпеку роботи з механізмами і керування автомобілем.

Спосіб застосування та дози.

Шизофренія

Рекомендується призначати препарат у початковій дозі 10 або 15 мг один раз на день незалежно від прийому їжі. Підтримуюча доза становить 15 мг/добу. Клінічні дослідження показали ефективність препарату в дозах від 10 до 30 мг/добу.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі

Препарат слід приймати один раз на день незалежно від прийому їжі, починаючи з дози 15 або 30 мг/добу. Зміну дози, за необхідності, слід проводити з інтервалом не менше 24 годин. Продемонстрована ефективність

препарату в дозах 15–30 мг/добу при маніакальних епізодах при прийомі протягом 3-12 тижнів. Безпека доз вище 30 мг/добу у ході клінічних досліджень 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 на фоні прийому препарату (15 мг/добу або 30 мг/добу при початковій дозі 30 мг/добу) протягом 6 тижнів, таку підтримуючу терапію слід вважати ефективною. Варто періодично обстежувати пацієнтів для визначення необхідності продовження підтримуючої терапії.

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

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

Діти.

Не рекомендується призначати дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Описані випадки випадкового або навмисного передозування арипіпразолу з одноразовим прийомом до 1080 мг, що не мали летального наслідку. Симптомами передозування арипіпразолу були нудота, блювання, астенія, пронос і сонливість. У госпіталізованих пацієнтів не виявлені клінічно значимі зміни основних фізіологічних показників, лабораторних параметрів і ЕКГ.

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

При передозуванні потрібна підтримуюча терапія, забезпечення адекватної прохідності дихальних шляхів, оксигенація, ефективна вентиляція легень і симптоматичне лікування. Варто враховувати лікарські реакції. негайно потрібно почати моніторинг показників роботи серця з реєстрацією ЕКГ для виявлення аритмій. Після підтвердженого або передбачуваного передозування арипіпразолу необхідне ретельне медичне спостереження до зникнення всіх симптомів.

Активоване вугілля (50 г), уведене через годину після прийому арипіпразолу, зменшує AUC і C_{max} (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 в незміненому вигляді і значною мірою зв'язується з білками плазми.

Побічні реакції.

Серцево-судинна система

Непритомність, вазовагальний синдром, розширення серця, тріпотіння передсердь, тромбофлебіт, внутрішньочерепна кровотеча, ішемія головного мозку, брадикардія, відчуття серцебиття, інфаркт міокарда, подовження QT-інтервалу, зупинка серця, крововиливи, фібриляція передсердь, серцева недостатність, AV-блокада, ішемія міокарда, тромбоз глибоких вен, флебіт, екстрасистолія, ортостатична гіпотензія, тахікардія.

Система травлення

Підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), езофагіт, кровотеча з ясен, запалення язика, криваве блювання, кишкові кровотечі, виразка дванадцятипалої кишки, хейліт, гепатит, збільшення печінки, панкреатит, перфорація кишечника, збільшення апетиту, гастроентерит, утруднене ковтання, метеоризм, гастрит, зубний карієс, гінгівіт, геморой, 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, диспепсія, блювання, запор, нудота, втрата апетиту.

Імунна система

Алергічні реакції (анафілаксія, ангіо невротичний набряк, свербіж і кропив'янка).

Кістково-м'язова система

Збільшення активності креатинфосфокінази, рабдоміоліз, тендиніт, тендобурсит, ревматоїдний артрит, міопатія, біль у суглобах і кістках, міастенія, артрит, артроз, м'язова слабкість, спазми, бурсит, міалгія, судороги.

Нервова система

Марення, ейфорія, буккоглоссальний синдром, акінезія, пригнічення свідомості аж до втрати свідомості, знижені рефлекси, нав'язливі думки, злоякісний нейролептичний синдром, дистонія, м'язові посмикування, ослаблення концентрації уваги, парестезія, тремор кінцівок, імпотенція, брадікінезія, 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, 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), безсоння, сонливість, акатизія.

Дихальна система

Кровохаркання, аспіраційна пневмонія, посилене виділення мокротиння, сухість слизової оболонки носа, набряк легень, емболія легеневої артерії, гіпоксія, дихальна недостатність, апное, бронхіальна астма, носова кровотеча, гикавка, ларингіт, задишка, пневмонія.

Шкірні покриви

Макулопапульозні висипи, ексфоліативний дерматит, кропив'янка; нечасті: акне, везикулобульозні (пухирчаста) висипи, екзема, алопеція (облисіння), псоріаз, себорея, сухість шкіри, свербіж, підвищена пітливість, шкірні виразки.

Органи чуття

Посилена сльозотеча, часте миготіння, зовнішній отит, амбліопія, глухота, диплопія, очні крововиливи, фотофобія, сухість ока, біль в очах, дзвін у вухах, запалення середнього вуха, катаракта, втрата смаку, блефарит, кон'юнктивіт, біль у вухах.

Сечостатева система

Біль у молочній залозі, цервіцит, галакторея, аноргазмія, печіння в ділянці органів сечостатевої системи, глікозурія, гінекомастія (збільшення молочних залоз у чоловіків), сечокам'яна хвороба, болісна ерекція, 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, нетримання сечі.

Організм у цілому

Біль в горлі, скутість у спині, тяжкість у голові, кандидоз, скутість в горлі, синдром Мендельсона, тепловий удар, біль в ділянці таза, набряк обличчя, нездужання, світлочутливість, щелепні болі, озноб, скутість щелеп, здуття живота, відчуття напруження в грудях, грипоподібний синдром, периферичний набряк, болі в грудній клітці, у шії.

Метаболічні розлади та порушення, що пов'язані з харчуванням

Гіперкаліємія, подагра, гіпернатріємія, ціаноз, закислення сечі, гіпоглікемічна реакція, 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, втрата маси тіла, підвищення рівня креатинфосфокінази.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток в одному блістері. По одному блістеру у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

"Алембік Фармас'ютікелс Лімітед", Індія.

"Alembic Pharmaceuticals Limited", India.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Селище Панелав, ПВ Таджпура, Біля Баски, Округ Халол, Район Панчмахал, Гуджарат – 389350, Індія

Village Panelav, Po Tajpura, Near Baska, Taluka Halol, District Panchmahal, Gujarat IN - 389350, India