

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ФРЕЙМ®**

**(FREYM)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* арипіпразол;

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

*допоміжні речовини:*

таблетки 5 мг: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; індигокармін (E 132); ванільний ароматизатор (містить пропіленгліколь та спирт бензиловий); аспартам (E 951);

таблетки 10 мг: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; заліза оксид червоний (E 172); ванільний ароматизатор (містить пропіленгліколь та спирт бензиловий); аспартам (E 951);

таблетки 15 мг: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; заліза оксид жовтий (E 172); ванільний ароматизатор (містить пропіленгліколь та спирт бензиловий); аспартам (E 951);

таблетки 30 мг: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; заліза оксид червоний (E 172); ванільний ароматизатор (містить пропіленгліколь та спирт бензиловий); аспартам (E 951).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 5 мг — блакитні, прямокутні, двоопуклі таблетки, гладкі з двох сторін;

таблетки по 10 мг — рожеві, прямокутні, двоопуклі таблетки, гладкі з двох сторін;

таблетки по 15 мг — жовті, круглі, плоскі таблетки, гладкі з двох сторін;

таблетки по 30 мг — рожеві, круглі, плоскі таблетки, гладкі з двох сторін.

**Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби (нейролептики).

Код АТХ N05A X12.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

### Механізм дії

Терапевтична дія арипіпразолу при шизофренії та біполярному розладі I типу зумовлена поєднанням часткової агоністичної активності відносно D<sub>2</sub>-дофамінових і 5HT<sub>1a</sub>-серотонінових рецепторів і антагоністичної активності відносно 5HT<sub>2</sub>-серотонінових рецепторів.

Арипіпразол має високу афінність *in vitro* до D<sub>2</sub>- і D<sub>3</sub>-дофамінових рецепторів, 5HT<sub>1a</sub>- і 5HT<sub>2a</sub>-серотонінових рецепторів та помірну афінність до D<sub>4</sub>-дофамінових, 5HT<sub>2c</sub>- і 5HT<sub>7</sub>-серотонінових рецепторів, α<sub>1</sub>-адренорецепторів та H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів. Арипіпразол характеризується також помірною афінністю до ділянок зворотного захоплення серотоніну та відсутністю афінності до мускаринових рецепторів. Арипіпразол в експериментах на тваринах проявляв антагонізм відносно дофамінергічної гіперактивності та агонізм відносно дофамінергічної гіпоактивності. Взаємодією не тільки з дофаміновими та серотоніновими рецепторами можна пояснити деякі клінічні ефекти арипіпразолу.

Клінічна ефективність і безпека

### Дорослі

#### *Шизофренія*

У трьох короткочасних (від 4 до 6 тижнів) плацебоконтрольованих дослідженнях за участю 1228 дорослих пацієнтів із шизофренією, які мали позитивні або негативні симптоми, арипіпразол асоціювався зі статистично значущим покращенням психотичних симптомів у порівнянні з плацебо.

Арипіпразол є ефективним у підтримці клінічного поліпшення при продовженні терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування. У дослідженні, контрольованому галоперидолом, частка пацієнтів, які реагували на лікарський засіб протягом 52 тижнів, була однаковою в обох групах (арипіпразол 77 % і галоперидол 73 %). Загалом, кінцевий відсоток був значно вищим для пацієнтів, які отримували арипіпразол (43 %), ніж для пацієнтів, які отримували галоперидол (30 %). Фактичні оцінки за шкалами, які використовуються як вторинні кінцеві точки, включаючи PANSS та Шкалу оцінки депресії Монтгомері — Осберга (MADRS), показали значне покращення при застосуванні арипіпразолу у порівнянні з галоперидолом.

У 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участю дорослих стабілізованих пацієнтів із хронічною шизофренією арипіпразол значно більше знижував частоту рецидивів: 34 % у групі арипіпразолу та 57 % у групі плацебо.

*Збільшення маси тіла*

У клінічних дослідженнях не було показано, що арипіразол спричиняє клінічно значуще збільшення маси тіла. У 26-тижневому подвійно сліпому багатонаціональному дослідженні шизофренії, контрольованому оланзапіном, за участю 314 дорослих пацієнтів, де основною кінцевою точкою було збільшення маси тіла, значно менше пацієнтів мали принаймні 7 % збільшення маси у порівнянні з вихідним рівнем (тобто збільшення щонайменше на 5,6 кг при середній вихідній масі ~80,5 кг) при застосуванні арипіразолу (n = 18, або 13 % пацієнтів, які підлягають оцінці), у порівнянні з оланзапіном (n = 45, або 33 % пацієнтів, які підлягають оцінці).

#### *Ліпідні параметри*

У сукупному аналізі параметрів ліпідів із плацебоконтрольованих клінічних досліджень у дорослих не було показано, що арипіразол спричиняє клінічно значущі зміни рівнів загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

#### *Пролактин*

Рівні пролактину оцінювали в дослідженнях усіх доз арипіразолу (n = 28242). Частота гіперпролактинемії або підвищення рівня пролактину в сироватці крові пацієнтів, які отримували арипіразол (0,3 %), була подібна до частоти плацебо (0,2 %). У пацієнтів, які отримували арипіразол, середній час до початку цих змін становив 42 дні, а середня тривалість — 34 дні.

Частота гіпопролактинемії або зниження рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які отримували арипіразол, становила 0,4 % у порівнянні з 0,02 % у пацієнтів, які отримували плацебо. У пацієнтів, які отримували арипіразол, медіана часу до початку цих змін становила 30 днів, а середня тривалість — 194 дні.

#### *Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу*

У двох 3-тижневих плацебоконтрольованих дослідженнях монотерапії з гнучкими дозами, в яких брали участь пацієнти з маніакальним або змішаним епізодом біполярного розладу типу I, арипіразол продемонстрував вищу ефективність у порівнянні з плацебо щодо зменшення маніакальних симптомів протягом 3 тижнів. Ці дослідження включали пацієнтів з психотичними ознаками або без них, з курсом швидкого циклу або без.

В одному 3-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні монотерапії з фіксованими дозами, в якому брали участь пацієнти з маніакальним або змішаним епізодом біполярного розладу типу I, арипіразол не продемонстрував кращої ефективності у порівнянні з плацебо.

У двох 12-тижневих плацебо- та активноконтрольованих дослідженнях монотерапії у пацієнтів з маніакальним або змішаним епізодом біполярного розладу типу I, з психотичними ознаками або без них, арипіразол продемонстрував кращу ефективність у порівнянні з плацебо на 3-му тижні та збереження ефекту, порівнянного з літієм або галоперидолом на 12-му тижні. Також частка пацієнтів із симптоматичною ремісією манії при застосуванні арипіразолу на 12 тижні була порівнянною із такою

при застосуванні літію або галоперидолу.

У 6-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні за участю пацієнтів з маніакальним або змішаним епізодом біполярного розладу типу I з психотичними ознаками чи без них, які частково не реагували на монотерапію літієм або вальпроатом впродовж 2 тижнів при терапевтичних рівнях в сироватці, застосування арипіпразолу як додаткової терапії сприяло кращій ефективності щодо зменшення маніакальних симптомів, порівняно з монотерапією літієм або вальпроатом.

У 26-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні з подальшим 74-тижневим продовженням у маніакальних пацієнтів, які досягли ремісії на арипіпразолі під час фази стабілізації до рандомізації, арипіпразол продемонстрував перевагу над плацебо у запобіганні рецидиву біполярного розладу, насамперед у запобіганні рецидиву манії, але не вдалося продемонструвати перевагу над плацебо у запобіганні рецидиву депресії.

У 52-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні у пацієнтів із поточним маніакальним або змішаним епізодом біполярного розладу типу I, які досягли стійкої ремісії (Шкала Янга для оцінки манії [YMRS] і MADRS із загальними балами  $\leq 12$ ) на арипіпразолі (10 – 30 мг/добу), додатковий арипіпразол продемонстрував перевагу над плацебо зі зниженням ризику на 46 % (відношення ризиків 0,54) у запобіганні рецидиву біполярного розладу та зниженням ризику на 65 % (відношення ризику 0,35) у запобіганні рецидиву манії, але не продемонстрував перевагу над плацебо у запобіганні рецидиву депресії. Додатковий арипіпразол продемонстрував перевагу над плацебо за показником вторинного результату за шкалою Загального клінічного враження — біполярна версія (Clinical Global Impression — Bipolar version) [CGI-BP]) і Тяжкості захворювання (SOI; манія). У цьому дослідженні пацієнтам призначали відкриту монотерапію літієм або вальпроатом, щоб визначити часткову відсутність відповіді. Пацієнти стабілізувалися протягом щонайменше 12 тижнів поспіль за допомогою комбінації арипіпразолу і того самого стабілізатора настрою. Потім стабілізованих пацієнтів рандомізували для продовження прийому стабілізатора настрою подвійним сліпим арипіпразолом або плацебо. У рандомізованій фазі були оцінені чотири підгрупи стабілізаторів настрою: арипіпразол літій; арипіпразол вальпроат; плацебо літій; плацебо вальпроат. Частота рецидивів будь-якого епізоду настрою Каплана — Маєра у групі додаткового лікування становила 16 % при застосуванні арипіпразолу літію та 18 % при застосуванні арипіпразолу вальпроату у порівнянні з 45 % у групі плацебо літій та 19 % у групі плацебо вальпроат.

## Діти

### *Шизофренія у підлітків*

У 6-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 302 пацієнтів-підлітків з шизофренією (від 13 до 17 років), які мали позитивні або негативні симптоми, арипіпразол був асоційований зі статистично значущим покращенням психотичних симптомів у порівнянні з плацебо. У субаналізі пацієнтів-підлітків віком від 15 до 17 років, які становили 74 % від загальної зареєстрованої популяції, спостерігалася збереження ефекту протягом 26-тижневого відкритого продовженого дослідження.

У 60–89-тижневому рандомізованому подвійно сліпому плацебоконтрольованому дослідженні у підлітків (n 146; вік від 13 до 17 років) із шизофренією спостерігалася статистично значуща різниця у частоті рецидивів психотичних симптомів між групами арипіпразолу (19,39 %) і плацебо (37,50 %). Точкова оцінка відношення ризиків (ВР) становила 0,461 (95 % довірчий інтервал від 0,242 до 0,879) у повній популяції. В аналізі підгрупи точкова оцінка частоти серцевих скорочень (ЧСС) становила 0,495 для суб'єктів у віці від 13 до 14 років у порівнянні з 0,454 для суб'єктів у віці від 15 до 17 років. Однак оцінка ЧСС для молодшої (від 13 до 14 років) групи була неточною, що відображало меншу кількість випробовуваних у цій групі (арипіпразол: n = 29; плацебо: n = 12), а довірчий інтервал для цієї групи (від 0,151 до 1,628) не дозволяв зробити висновки про наявність ефекту лікування. На відміну від цього, 95 % довірчий інтервал для ЧСС у старшій підгрупі (арипіпразол: n = 69; плацебо: n = 36) становив від 0,242 до 0,879, і, отже можна було зробити висновок про ефект лікування у пацієнтів старшого віку.

#### *Маніакальні епізоди при біполярному розладі типу I у дітей та підлітків*

Арипіпразол вивчали в 30-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 296 дітей та підлітків (від 10 до 17 років), які відповідали критеріям DSM-IV (Діагностичний та статистичний посібник із психічних розладів) для біполярного розладу типу I з маніакальними або змішаними епізодами з психотичними ознаками або без них і мали оцінку YMRS  $\geq$  20 на початковому рівні. Серед пацієнтів, включених до первинного аналізу ефективності, 139 пацієнтів мали поточний супутній діагноз синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ).

Арипіпразол перевершував плацебо за загальним показником Y-MRS у порівнянні з вихідним рівнем на 4-му тижні та на 12-му тижні. У ретроспективному аналізі покращення у порівнянні з плацебо було більш вираженим у пацієнтів із супутньою патологією СДУГ у порівнянні з групою без СДУГ, де не було відмінностей від плацебо. Профілактика рецидивів не встановлена.

Найчастішими побічними реакціями, які виникли при лікуванні, серед пацієнтів, які отримували 30 мг, були екстрапірамідні розлади (28,3 %), сонливість (27,3 %), головний біль (23,2 %) та нудота (14,1 %). Середнє збільшення маси тіла за 30-тижневий інтервал лікування становило 2,9 кг у порівнянні з 0,98 кг у пацієнтів, які отримували плацебо.

#### *Дратівливість, пов'язана з аутичним розладом у дітей*

Дію арипіпразолу вивчали у пацієнтів віком від 6 до 17 років у двох 8-тижневих плацебоконтрольованих дослідженнях [одна гнучка доза (2–15 мг/добу) та одна фіксована доза (5 мг/добу, 10 мг/добу або 15 мг/добу)] і в одному відкритому 52-тижневому дослідженні. У цих дослідженнях дозування розпочинали з 2 мг/добу, збільшували до 5 мг/добу через тиждень і збільшували на 5 мг/добу щотижневими кроками до цільової дози. Понад 75 % пацієнтів були молодше 13 років. Арипіпразол продемонстрував статистично кращу ефективність у порівнянні з плацебо за підшкалою подразливості контрольного списку аберантної поведінки. Однак клінічна значимість цього висновку не встановлена. Профіль безпеки включав збільшення маси тіла та зміни рівнів пролактину. Тривалість тривалого дослідження безпеки була обмежена 52 тижнями. У об'ємних дослідженнях частоти низького рівня пролактину в

сироватці крові у жінок (< 3 нг/мл) і чоловіків (< 2 нг/мл), які отримували арипіпразол, становили 27/46 (58,7 %) і 258/298 (86,6 %) відповідно. У плацебо-контрольованих дослідженнях середнє збільшення маси тіла становило 0,4 кг у групі плацебо та 1,6 кг у групі прийому арипіпразолу.

Арипіпразол також досліджувався в плацебоконтрольованому довгостроковому дослідженні. Після 13-26-тижневої стабілізації на арипіпразолі (від 2 мг/добу до 15 мг/добу) пацієнти зі стабільною відповіддю залишалися на арипіпразолі або переводилися на плацебо на наступні 16 тижнів. Частота рецидивів Каплана — Маєра на 16 тижні становила 35 % при застосуванні арипіпразолу і 52 % у групі плацебо; коефіцієнт ризику рецидиву протягом 16 тижнів (арипіпразол/плацебо) становив 0,57 (статистично незначуща різниця). Середнє збільшення маси тіла протягом фази стабілізації (до 26 тижнів) на арипіпразолі становило 3,2 кг, а подальше середнє збільшення на 2,2 кг у групі арипіпразолу у порівнянні з 0,6 кг у групі плацебо спостерігалось на другій фазі (16 тижнів) дослідження. Екстрапірамідні симптоми в основному спостерігалися під час фази стабілізації у 17 % пацієнтів, при цьому тремор становив 6,5 %.

*Ти́ки, пов'язані з розладом Туретта, у дітей*

Ефективність арипіпразолу вивчали у дітей з розладом Туретта (арипіпразол: n = 99, плацебо: n = 44) у рандомізованому, подвійно сліпому, плацебоконтрольованому 8-тижневому дослідженні з використанням фіксованої дози на основі масі тіла у діапазоні доз від 5 мг/добу до 20 мг/добу з початковою дозою 2 мг. Пацієнти були віком від 7 до 17 років і мали середню оцінку 30 балів за Єльською глобальною шкалою тяжкості тиків (TTS-YGTSS) на початковому етапі. При застосуванні арипіпразолу спостерігали покращення показника TTS-YGTSS від вихідного рівня до 8 тижня на 13,35 у групі з низькими дозами (5 мг або 10 мг) і на 16,94 у групі з високими дозами (10 мг або 20 мг) у порівнянні з покращенням на 7,09 у групі плацебо.

Ефективність арипіпразолу у дітей із синдромом Туретта (арипіпразол: n = 32, плацебо: n = 29) також оцінювали у гнучкому діапазоні доз від 2 мг/добу до 20 мг/добу з початковою дозою 2 мг у 10-тижневому рандомізованому подвійно сліпому плацебоконтрольованому дослідженні, проведеному в Південній Кореї. Пацієнти були віком від 6 до 18 років і мали середній бал 29 за TTS-YGTSS на початковому етапі. У групі арипіпразолу спостерігали покращення показника TTS-YGTSS на 14,97 від вихідного рівня до 10 тижня у порівнянні з покращенням на 9,62 у групі плацебо.

В обох цих короткострокових дослідженнях клінічна значущість результатів ефективності не була встановлена, враховуючи величину ефекту лікування у порівнянні з великим ефектом плацебо та неясними ефектами щодо психосоціального функціонування. Довгострокові дані щодо ефективності та безпеки арипіпразолу при цьому флюктуаційному розладі відсутні.

*Фармакокінетика.*

Активність лікарського засобу зумовлена 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 у рівноважному стані пропорційні дозі. Не відзначено добових коливань розподілу арипіпразолу і його метаболіту дегідроарипіпразолу.

### Всмоктування

Арипіпразол швидко всмоктується після прийому. Максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) арипіпразолу у плазмі крові досягається через 3–5 годин. Абсолютна біодоступність препарату становить 87 %. Прийом їжі на біодоступність арипіпразолу не впливає.

### Розподіл

Арипіпразол широко розподіляється у тканинах організму. Об'єм розподілу становить 4,9 л/кг, що вказує на екстенсивний екстраваскулярний розподіл. При терапевтичній концентрації понад 99 % арипіпразолу зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбуміном.

### Біотрансформація

Арипіпразол піддається пресистемному метаболізму лише мінімально. Арипіпразол метаболізується у печінці трьома способами: дегідруванням, гідроксилуванням та N-дезалкілуванням. За даними експериментів *in vitro*, дегідрування та гідроксилування арипіпразолу відбувається під дією ферментів CYP3A4 і CYP2D6, а N-дезалкілування каталізується ферментом CYP3A4. Арипіпразол є основним компонентом препарату в крові. У рівноважному стані площа під кривою «концентрація — час» (AUC) дегідроарипіпразолу у плазмі крові становить приблизно 40 % від AUC арипіпразолу.

### Виведення

Середній період напіввиведення арипіпразолу становить приблизно 75 годин в осіб з активним метаболізмом CYP2D6 і приблизно 146 годин в осіб зі слабким метаболізмом CYP2D6. Після одноразового прийому міченого [ $^{14}C$ ] арипіпразолу приблизно 27 % і 60 % радіоактивності визначаються 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 через печінку.

-

-

### Діти

Фармакокінетика арипіпразолу і дегідроарипіпразолу в пацієнтів віком від 10 до 17 років була аналогічною такій у дорослих після корегування з різницею у масі тіла.

### Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

#### *Пацієнти похилого віку*

Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових добровольців літнього віку і молодших пацієнтів відсутні, а також не спостерігається жодного впливу віку в популяційному фармакокінетичному аналізі у пацієнтів з шизофренією.

## *Стать*

Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових добровольців чоловічої і жіночої статі відсутні, а також не виявлено жодного впливу статі в популяційному фармакокінетичному аналізі у хворих на шизофренію.

## *Куріння*

Фармакокінетична оцінка популяції не виявила клінічно значущого впливу куріння на фармакокінетику арипіпразолу.

## *Раса*

Не виявлено жодних ознак расових відмінностей у фармакокінетиці арипіпразолу.

## *Порушення функції нирок*

Було виявлено, що фармакокінетичні характеристики арипіпразолу і дегідроарипіпразолу однакові як у пацієнтів із тяжкими захворюваннями нирок, так і в молодих здорових добровольців.

## *Порушення функції печінки*

У дослідженні одноразової дози у пацієнтів з різним ступенем цирозу печінки (класи А, В і С за шкалою Чайлда — П'ю) не виявлено значного впливу печінкової недостатності на фармакокінетику арипіпразолу і дегідроарипіпразолу, однак у дослідженні брали участь всього три пацієнти з цирозом печінки класу С, що недостатньо для висновків про метаболічну здатність.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Для лікування шизофренії у дорослих і підлітків віком від 15 років.

Для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів біполярного розладу I типу і для профілактики нових маніакальних епізодів у дорослих, які вже перенесли ці епізоди та які піддавалися лікуванню арипіпразолом.

Для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів біполярного розладу I типу у підлітків віком від 13 років протягом 12 тижнів.

### ***Протипоказання.***

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

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



Арипіпразол може посилювати дію деяких антигіпертензивних лікарських засобів внаслідок блокади  $\alpha_1$ -адренорецепторів.

З огляду на суттєвий вплив арипіпразолу на центральну нервову систему, слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні арипіпразолу з алкоголем та іншими лікарськими засобами, що впливають на центральну нервову систему, у зв'язку з можливими перехресними небажаними реакціями, такими як седативна дія (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні арипіпразолу з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT та змінюють рівень електролітів.

-

-

### Потенційний вплив інших лікарських засобів на дію арипіпразолу

Інгібітор секреції соляної кислоти, антагоніст  $H_2$ -гістамінових рецепторів фамотидин знижує швидкість всмоктування арипіпразолу, але цей ефект не вважається клінічно значущим.

Арипіпразол метаболізується декількома шляхами з участю ферментів CYP2D6 і CYP3A4, але не ферментів CYP1A. Таким чином, курцям корегувати дозу не потрібно.

#### *Хінідин та інші інгібітори CYP2D6*

Потужні інгібітори CYP2D6 (хінідин) підвищують AUC арипіпразолу на 107 %, у той час як максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) залишається незмінною.

AUC та  $C_{max}$  дегідроарипіпразолу, активного метаболіту, знижуються на 32 % та 47 % відповідно. Дозу арипіпразолу необхідно зменшити наполовину при одночасному застосуванні з хінідином. Інші інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин та пароксетин, можуть чинити подібну дію, тому може виникнути необхідність зменшити дози препарату.

#### *Кетоконазол та інші інгібітори CYP3A4*

У ході досліджень виявлено, що потужні інгібітори CYP3A4 (кетоконазол) підвищували AUC та  $C_{max}$  арипіпразолу на 63 % та 37 % відповідно. AUC та  $C_{max}$  дегідроарипіпразолу підвищувалися на 77 % та 43 % відповідно. У осіб зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасне застосування потужних інгібіторів CYP3A4 може призводити до підвищення концентрації у крові арипіпразолу. При одночасному застосуванні кетоконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 слід зважити потенційну користь і можливі ризики для пацієнта. При одночасному застосуванні кетоконазолу дозу арипіпразолу необхідно зменшити приблизно наполовину. При застосуванні інших потужних інгібіторів CYP3A4, таких як ітраконазол або інгібітори ВІЛ-протеази, можливе виникнення подібних ефектів, відповідно, потрібне аналогічне зниження дози. Після припинення застосування інгібіторів CYP2D6 чи CYP3A4 дозу арипіпразолу необхідно підвищити до початкового рівня. При одночасному застосуванні слабких інгібіторів CYP3A4 (таких як дилтіазем) чи CYP2D6 (есциталопрам) можливе помірне підвищення концентрації арипіпразолу.

## *Карбамазепін та інші індуктори CYP3A4*

У пацієнтів із шизофренією або шизоафективним розладом прийом 30 мг арипіпразолу разом з карбамазепіном, потужним індуктором CYP3A4, супроводжувався зменшенням 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. Дозу арипіпразолу необхідно збільшити у 2 рази при одночасному застосуванні з карбамазепіном. Можлива аналогічна дія при застосуванні з іншими потужними індукторами CYP3A4 (такими як рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренц, невірапін, звіробій). Після припинення застосування потужних індукторів CYP3A дозу арипіпразолу необхідно зменшити до рекомендованої.

## *Вальпроат та літій*

При одночасному прийомі вальпроату або літію й арипіпразолу не відзначалося клінічно значущого впливу на концентрацію арипіпразолу, тому корекція дози не потрібна.

## Потенційний вплив арипіпразолу на дію інших лікарських засобів

При застосуванні арипіпразолу у дозі 10–30 мг/добу відсутній вплив на метаболізм субстратів CYP2D6 (відношення декстрометорфан/3-метоксиморфін), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) та CYP3A4 (декстрометорфан). Крім того, арипіпразол і його основний метаболіт дегідроарипіпразол не змінюють метаболізм з участю ферменту CYP1A2 *in vitro*. Малоймовірний клінічно значущий вплив арипіпразолу на лікарські засоби, що метаболізуються за участю цих ферментів. Таким чином, арипіпразол не спричиняє клінічно значущих взаємодій, опосередкованих дією даних ферментів. При застосуванні арипіпразолу одночасно з вальпроатом, літієм чи ламотриджином відсутні клінічно важливі зміни концентрацій вальпроату, літію або ламотриджину.

## *Серотоніновий синдром*

У пацієнтів, які приймають арипіпразол, спостерігався серотоніновий синдром. Можливі прояви даного синдрому, особливо при одночасному прийомі серотонінергічних лікарських засобів, таких як інгібітори зворотного захоплення серотоніну / інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, або лікарських засобів, що підвищують концентрацію арипіпразолу (див. розділ «Побічні реакції»).

## **Особливості застосування.**

При лікуванні антипсихотичними препаратами клінічне покращення може відмічатися через кілька днів або кілька тижнів. Протягом цього періоду необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами.

## *Схильність до суїциду*

У деяких випадках одразу ж після застосування чи при зміні нейролептиків, включаючи арипіпразол, відмічалась суїцидальна поведінка, характерна для психічних захворювань, та зміни настрою. При застосуванні нейролептиків пацієнтам з високим ризиком суїциду необхідний ретельний медичний нагляд.

## *Серцево-судинні розлади.*

Арипіпразол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (з наявністю в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда чи ішемічної хвороби серця або із серцевою недостатністю і порушеннями провідності), цереброваскулярними захворюваннями і станами, що призводять до артеріальної гіпотензії (зневоднення, гіповолемія і лікування антигіпертензивними препаратами) чи артеріальної гіпертензії, включаючи загострення або злякисну гіпертензію. При застосуванні нейролептиків повідомлялося про випадки венозної тромбоемболії. Перед застосуванням та під час застосування нейролептиків необхідно визначити можливі фактори виникнення венозної тромбоемболії та вжити відповідних запобіжних заходів.

#### *Подовження інтервалу QT.*

У ході досліджень арипіпразолу частота подовження інтервалу QT була порівнянна з такою при прийомі плацебо. Арипіпразол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в сімейному анамнезі подовження інтервалу QT.

#### *Пізня дискінезія.*

Рідко повідомляли про симптоми пізньої дискінезії у пацієнтів, які приймали арипіпразол протягом періоду до одного року. У разі появи симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, який приймає арипіпразол, слід розглянути доцільність зниження дози препарату або припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Ці симптоми можуть тимчасово посилитися після відміни терапії або навіть з'явитися після припинення застосування.

#### *Інші екстрапірамідні симптоми*

У педіатричних клінічних випробуваннях арипіпразолу спостерігалися акатизія і паркінсонізм. Якщо з'являються інші екстрапірамідні симптоми, слід розглянути можливість зниження дози арипіпразолу та вести ретельний клінічний моніторинг стану пацієнта.

#### *Злякисний нейролептичний синдром (ЗНС).*

При лікуванні нейролептиками, у тому числі арипіпразолом, описаний загрозливий для життя симптомокомплекс, відомий під назвою злякисний нейролептичний синдром, який може мати летальний наслідок. Цей синдром проявляється гіперпірексією, м'язовою ригідністю, порушеннями психіки і нестабільністю вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс та артеріальний тиск, тахікардія, пітливість та аритмії серця). Крім того, іноді відзначається збільшення активності креатинфосфокінази, міоглобінурія (рабдоміоліз) і гостра ниркова недостатність. Проте також повідомлялося про підвищення рівня креатинфосфокінази та рабдоміоліз, не обов'язково пов'язані із ЗНС. У разі виникнення симптомів ЗНС або нез'ясованої гарячки без додаткових клінічних проявів ЗНС всі нейролептики, у тому числі арипіпразол, слід відмінити.

#### *Епілептичні напади.*

Спостерігалися нечасті випадки епілептичних нападів при лікуванні арипіпразолом. Тому арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією в анамнезі або наявністю станів, пов'язаних з епілептичними нападами (див. розділ «Побічні реакції»).

-

#### Пацієнти літнього віку з психозом на тлі деменції.

### *Підвищена летальність.*

У трьох плацебоконтрольованих (n = 938) дослідженнях арипіпразолу у пацієнтів літнього віку з психозом, пов'язаним із хворобою Альцгеймера (середній вік 82 роки — від 56 до 99 років), відмічався підвищений ризик летального наслідку. Рівень летальності при прийомі арипіпразолу становив 3,5 % порівняно з 1,7 % при прийомі плацебо. Хоча причини летального наслідку були різними, в більшості випадків це були серцево-судинні захворювання (наприклад серцева недостатність, раптова серцева смерть) або інфекції (наприклад пневмонія) (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Цереброваскулярні побічні реакції.*

Повідомлялося про цереброваскулярні побічні реакції (наприклад інсульт, транзиторні ішемічні атаки), у т. ч. з летальним наслідком (середній вік 84 роки — від 78 до 88 років). Загалом в 1,3 % пацієнтів, які отримували арипіпразол, спостерігались цереброваскулярні побічні реакції порівняно з 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Ця відмінність не є статистично значущою. Крім того, у ході досліджень із застосуванням фіксованої дози відмічався зв'язок з прийомом арипіпразолу та виникненням цереброваскулярних побічних реакцій.

Арипіпразол не показаний для лікування психозу на тлі деменції.

### *Гіперглікемія і цукровий діабет.*

Гіперглікемія, у деяких випадках виражена і пов'язана із кетоацидозом, що може призвести до гіперосмолярної коми і навіть до летального наслідку, була відзначена у пацієнтів, які приймали атипіві нейрорептики, включаючи арипіпразол. Фактори ризику, які можуть сприяти розвитку важких ускладнень, включають ожиріння та сімейний анамнез цукрового діабету. У клінічних дослідженнях при застосуванні арипіпразолу не було виявлено значущих відмінностей у частоті побічних реакцій, пов'язаних з гіперглікемією (включаючи цукровий діабет), або в лабораторних аномальних показниках глікемії у порівнянні з плацебо. Точні оцінки ризику побічних реакцій, пов'язаних з гіперглікемією, у пацієнтів, які лікуються арипіпразолом та іншими атипівими антипсихотичними засобами, недоступні для прямого порівняння. Необхідно ретельно наглядати за станом пацієнтів, які приймають будь-які нейрорептики, включаючи арипіпразол, фіксуючи симптоми гіперглікемії (полідипсія, поліурія, поліфагія і слабкість), а стан пацієнтів із цукровим діабетом або факторами ризику розвитку цукрового діабету слід регулярно контролювати щодо підвищення рівня глюкози (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Гіперчутливість.*

При застосуванні арипіпразолу можливі реакції гіперчутливості, які характеризуються алергічними симптомами (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Збільшення маси тіла.*

У пацієнтів із шизофренією чи маніакальними епізодами біполярного розладу часто відзначається збільшення маси тіла внаслідок супутньої патології, застосування інших нейрорептиків, що спричиняють збільшення маси тіла, нездорового способу життя, що може призвести до серйозних ускладнень. Повідомлялося про збільшення маси тіла в постмаркетинговий період у пацієнтів, які приймали арипіпразол. У цих пацієнтів були значні фактори ризику, такі як наявність в анамнезі цукрового діабету, захворювань щитовидної залози чи аденоми гіпофіза.

У клінічних дослідженнях не було показано, що арипіпразол спричиняє клінічно значуще збільшення маси тіла у дорослих (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Однак у пацієнтів підліткового віку з біполярною манією було виявлено зв'язок застосування арипіпразолу із збільшенням маси тіла після 4 тижнів лікування. Слід контролювати збільшення ваги у пацієнтів підліткового віку з біполярною манією. Якщо збільшення маси є клінічно значущим, слід розглянути можливість зменшення дози (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Дисфагія.*

При застосуванні нейролептиків, включаючи арипіпразол, можливі порушення моторики стравоходу та аспірація. Арипіпразол необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним ризиком аспіраційної пневмонії.

#### *Патологічна ігromанія та інші порушення контролю імпульсної поведінки.*

У пацієнтів, яким призначали арипіпразол, були зафіксовані випадки патологічної схильності до азартних ігор та нездатність контролювати цю схильність. Також повідомлялося про гіперсексуальність, непереборний потяг до покупок, переїдання або неконтрольований потяг до вживання їжі й інші розлади імпульсивної та компульсивної поведінки. Важливо, щоб пацієнти та особи, які за ними доглядають, повідомляли лікаря про розвиток вищезазначених розладів під час лікування арипіпразолом. Симптоми порушення імпульсного контролю можуть бути пов'язані з основним розладом, однак іноді повідомлялося про зникнення патологічних потягів після зменшення дози препарату або після припинення лікування. Розлади імпульсного контролю можуть завдати шкоди пацієнту та іншим людям, якщо вони не виявлені. У разі розвитку таких розладів під час прийому арипіпразолу необхідно розглянути питання про зменшення дози або припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Пацієнти із супутнім синдромом дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ).*

Незважаючи на високу частоту СДУГ при біполярних розладах I типу, дані з безпеки одночасного застосування арипіпразолу та стимуляторів обмежені, тому слід з обережністю застосовувати Фрейм®.

#### *Падіння.*

Арипіпразол може викликати сонливість, ортостатичну гіпотензію, рухову та сенсорну нестабільність, що може призвести до падіння. Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком та починати лікування з нижчих початкових доз (наприклад, для пацієнтів похилого віку або ослаблених пацієнтів; див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Лактоза.*

Слід брати до уваги, що лікарський засіб Фрейм® містить лактозу:

Фрейм® 5 мг (1 таблетка) містить 47,53 мг лактози моногідрату.

Фрейм® 10 мг (1 таблетка) містить 95,05 мг лактози моногідрату.

Фрейм® 15 мг (1 таблетка) містить 142,58 мг лактози моногідрату.

Фрейм® 30 мг (1 таблетка) містить 285,15 мг лактози моногідрату.

Тому пацієнтам із рідкісною спадковою галактоземією, дефіцитом лактази, глюкозо-галактозною мальабсорбцією застосовувати цей лікарський засіб не слід.

Препарат містить аспартам, що є похідною фенілаланіну і являє небезпеку для хворих з фенілкетонурією.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Адекватних і добре контрольованих досліджень щодо застосування арипіпразолу вагітним не проводили. Повідомлялося про вроджені аномалії, проте причинно-наслідковий зв'язок не оцінювався. Наявні дані досліджень на тваринах не дають змоги виключити можливість ембріофетотоксичності. Пацієнткам при застосуванні арипіпразолу слід порадитися з лікарем у разі настання вагітності або планування вагітності. Через недостатність даних з безпеки у період вагітності лікарський засіб, можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. У разі прийому нейролептиків, включаючи арипіпразол, протягом III триместру вагітності існує ризик виникнення побічних реакцій у новонароджених, включаючи екстрапірамідні розлади та/або синдром відміни різної тяжкості та тривалості. Повідомлялося про ажитацію, гіпертонус або гіпотонус, тремор, сонливість, респіраторний дистрес чи розлади при годуванні груддю. Тому за новонародженими необхідно ретельно спостерігати.

*Годування груддю.*

Арипіпразол проникає у грудне молоко. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії арипіпразолом з урахуванням користі грудного годування для дитини і переваги терапії для жінки.

*Фертильність.*

Відповідно до даних дослідження репродуктивної токсичності арипіпразол не впливає на фертильність.

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

Арипіпразол має помірний або незначний вплив на здатність керувати автотранспортом унаслідок побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору, таких як седативна дія, сонливість, непритомність, розмитість поля зору, диплопія (див. розділ «Побічні реакції»).

***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки застосовувати внутрішньо.

Дорослі

*Шизофренія.* Рекомендована початкова доза лікарського засобу становить 10 або 15 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Підтримувальна доза становить 15 мг на добу. Ефективна доза лікарського засобу — від 10 до 30 мг на добу. Збільшення ефективності препарату при застосуванні дози більше 15 мг не продемонстровано, хоча деякі пацієнти, можливо, потребують більш високої дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

*Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу.* Рекомендована початкова доза становить 15 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі як при монотерапії, так і при комбінованій терапії. Деяким пацієнтам потрібна більш висока доза. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

*Профілактика повторних маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу.* Для профілактики маніакальних епізодів у пацієнтів, які отримували арипіпразол як монотерапію або у складі комбінованої терапії, лікування слід продовжувати у тих самих дозах.

Необхідність коригування добової дози або зменшення дози визначає лікар, враховуючи клінічний стан пацієнта.

## Діти

*Шизофренія у підлітків віком від 15 років:* рекомендована доза лікарського засобу Фрейм<sup>®</sup> становить 10 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Лікування слід розпочинати з дози 2 мг (використовуючи пероральний розчин арипіпразолу 1 мг/мл) протягом 2 днів, потім титрувати до 5 мг протягом 2 додаткових днів до досягнення рекомендованої добової дози 10 мг. Якщо потрібно, подальше підвищення дози слід здійснювати з кроком 5 мг, не перевищуючи максимальну добову дозу 30 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Фрейм<sup>®</sup> ефективний у діапазоні доз від 10 мг/добу до 30 мг/добу. Підвищення ефективності при дозах, вищих за добову дозу 10 мг, не було продемонстровано, хоча окремі пацієнти можуть отримати користь від більш високої дози.

Фрейм<sup>®</sup> не рекомендується застосовувати пацієнтам із шизофренією віком до 15 років через недостатність даних щодо безпеки та ефективності (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

*Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу у підлітків віком від 13 років:* рекомендована доза лікарського засобу Фрейм<sup>®</sup> становить 10 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Лікування слід розпочинати з дози 2 мг (використовуючи пероральний розчин арипіпразолу 1 мг/мл) протягом 2 днів, потім титрувати до 5 мг протягом 2 додаткових днів до досягнення рекомендованої добової дози 10 мг. Тривалість лікування має бути мінімальною, необхідною для контролю симптомів, і не повинна перевищувати 12 тижнів. Підвищення ефективності при дозах, вищих за добову дозу 10 мг, не було продемонстровано, а при добовій дозі 30 мг суттєво підвищувалася частота значних побічних реакцій, зокрема екстрапірамідних симптомів, сонливості, втоми та збільшення маси тіла (див. розділ «Побічні реакції»). Тому дози вище 10 мг/добу слід застосовувати лише у виняткових випадках і з ретельним клінічним моніторингом (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»). Пацієнти молодшого віку мають підвищений ризик виникнення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням арипіпразолу. Тому Фрейм<sup>®</sup> не рекомендується застосовувати пацієнтам віком до 13 років (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

## Особливі групи пацієнтів

### *Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Для пацієнтів з порушеннями функції печінки від середнього до помірного ступеня коригувати дозу не потрібно. Існуючих даних недостатньо, щоб дати рекомендації пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки. Таким пацієнтам дозу слід підбирати дуже обережно. Максимальну добову дозу 30 мг слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки.

### *Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Коригування дози не потрібно.

### *Пацієнти літнього віку*

Безпека та ефективність арипіпразолу при лікуванні шизофренії та біполярного розладу I ступеня у пацієнтів віком від 65 років не вивчалась. Через більшу чутливість цієї групи пацієнтів слід розглянути можливість застосування нижчої початкової дози, якщо цього вимагають клінічні фактори (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Стать*

Пацієнти жіночої статі не потребують корекції дозування порівняно з пацієнтами чоловічої статі (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

### *Курці*

З огляду на метаболічний шлях арипіпразолу не потрібно коригувати дозу для курців.

### *Коригування дози при супутній терапії*

При супутньому застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 з арипіпразолом дозу останнього зменшують. При виведенні інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 з комбінованої терапії дозу арипіпразолу слід збільшити.

При супутньому застосуванні потужного індуктора CYP3A4 з арипіпразолом дозу препарату слід збільшити. При виведенні індуктора CYP3A4 з комбінованої терапії дозу арипіпразолу слід зменшити до рекомендованої.

### *Діти.*

Фрейм® призначати для лікування шизофренії у підлітків віком від 15 років і для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів біполярного розладу I типу у підлітків віком від 13 років протягом 12 тижнів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Лікування слід розпочинати з дози 2 мг (використовуючи пероральний розчин арипіпразолу 1 мг/мл).

### ***Передозування.***

Були повідомлення про гостре передозування арипіпразолу у дорослих внаслідок випадкового або навмисного одноразового прийому до 1260 мг, що не супроводжувалося летальним



наслідком. Медично важливі симптоми включали летаргію, підвищення артеріального тиску, сонливість, тахікардію, нудоту, блювання та діарею. Крім того, описані випадки передозування арипіпразолу у дітей (прийом до 195 мг), що не супроводжувалися летальним наслідком. До потенційно небезпечних симптомів передозування належать сонливість, короткочасна втрата свідомості та екстрапірамідні симптоми.

*Лікування:* при передозуванні потрібна підтримувальна терапія, забезпечення адекватної прохідності дихальних шляхів, оксигенотерапія, штучна вентиляція легень і симптоматичне лікування. негайно слід розпочати 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), введене через 1 годину після прийому арипіпразолу, зменшує AUC і рівень  $C_{max}$  у крові арипіпразолу на 51 % і 41 % відповідно, що вказує на можливу ефективність активованого вугілля в лікуванні передозування.

Хоча достовірних даних про застосування гемодіалізу при передозуванні арипіпразолу немає, сприятливий ефект від цього методу малоімовірний, тому що арипіпразол значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

### ***Побічні реакції.***

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося в плацебоконтрольованих дослідженнях, були акатизія та нудота — у понад 3 % пацієнтів, які отримували арипіпразол перорально.

### **Перелік побічних реакцій.**

Всі побічні реакції приведено за системами органів та частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними). У рамках кожної групи частоти побічні реакції приведено у порядку зменшення серйозності.

Частота побічних реакцій, зареєстрованих у постмаркетинговий період застосування, не може бути оцінена, оскільки вони отримані зі спонтанних звітів, тому класифікується як невідома.

Системи органів	Часто	Нечасто	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			Лейкопенія Нейтропенія Тромбоцитопенія
З боку імунної системи			Алергічні реакції (наприклад анафілактичні реакції; ангіоневротичний набряк, включно з набряком язика; набряк язика, набряк обличчя, свербіж або кропив'янка)
З боку ендокринної системи		Гіперпролакти-немія Зниження рівня пролактину	Діабетична гіперосмолярна кома Діабетичний кетоацидоз
З боку обміну речовин і харчування	Цукровий діабет	Гіперглікемія	Гіпонатріємія Анорексія

З боку психіки	Безсоння Тривожність Неспокій	Депресія Гіперсексуальність	Спроби суїциду, суїцидальне мислення і завершене самогубство (див. розділ «Особливості застосування») Патологічна пристрасть до азартних ігор Розлади імпульсного контролю Переїдання Непереборний потяг до покупок Поріоманія Агресивність Збудження Нервозність
З боку нервової системи	Акатизія Екстрапірамідні порушення Тремор Головний біль Седативний ефект Сонливість Запаморочення	Пізня дискінезія Дистонія Синдром неспокійних ніг	Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) Великий судомний напад Серотоніновий синдром Порушення мовлення
З боку органів зору	Розмитість поля зору	Диплопія Фотофобія	Окулогірний криз
З боку серця		Тахікардія	Раптова серцева смерть Піруетна шлуночкова тахікардія Шлуночкова аритмія Зупинка серцевої діяльності Брадикардія
З боку судин		Ортостатична гіпотензія	Венозна тромбоемболія (включаючи легенеvu емболію та тромбоз глибоких вен) Гіпертензія Синкопе
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Гикавка	Аспіраційна пневмонія Ларингоспазм Ротоглотковий спазм
З боку травної системи	Запор Диспепсія Нудота Надмірне слиновиділення Блювання		Панкреатит Дисфагія Діарея Дискомфорт у животі Дискомфорт у шлунку
З боку печінки і жовчовивідних шляхів			Печінкова недостатність Гепатит Жовтяниця
З боку шкіри і підшкірних тканин			Висипання Реакції фоточутливості Алопеція Посилене потовиділення Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром)
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин			Рабдоміоліз Міалгія Ригідність м'язів
З боку нирок і сечовивідних шляхів			Нетримання сечі Затримка сечовипускання
Вагітність, післяпологові і перинатальні стани			Синдром відміни препарату в новонароджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

З боку статевих органів та молочних залоз			Пріапізм
Ускладнення загального характеру і реакції у місці введення	Втома		Порушення температурної регуляції (наприклад гіпотермія, пірексія) Біль у грудях Периферичний набряк
Лабораторні дослідження			Зниження маси тіла Збільшення маси тіла Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) Підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) Підвищення рівня лужної фосфатази Подовження інтервалу QT Підвищення рівня глюкози крові Підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну Коливання рівня глюкози крові Підвищення рівня креатинфосфокінази

## Опис окремих побічних реакцій

### Дорослі

#### Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)

**Шизофренія:** у 52-тижневому контрольованому дослідженні у пацієнтів, які отримували арипіпразол, частота розвитку ЕПС, включаючи паркінсонізм, акатизію, дистонію та дискінезію, була нижчою (25,7 %) у порівнянні з пацієнтами, які отримували галоперидол (57,3 %). У тривалому 26-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні частота ЕПС була 19 % у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, та 13,1 % у пацієнтів, які отримували плацебо. В іншому 26-тижневому контрольованому дослідженні частота ЕПС була 14,8 % у пацієнтів, які отримували лікування арипіпразолом, і 15,1 % у пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном.

**Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу:** у контрольованому 12-тижневому дослідженні частота ЕПС становила 23,5 % у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, і 53,3 % у пацієнтів, які отримували галоперидол. В іншому 12-тижневому дослідженні частота виникнення ЕПС становила 26,6 % у пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 17,6 % у пацієнтів, які отримували літій. У довготривалій 26-тижневій фазі тестування плацебоконтрольованого дослідження частота ЕПС становила 18,2 % у пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 15,7 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

#### Акатизія

У плацебоконтрольованих дослідженнях частота акатизії у пацієнтів з біполярним розладом становила 12,1 % при лікуванні арипіпразолом та 3,2 % у групі плацебо. У пацієнтів, які страждають на шизофренію, частота акатизії становила 6,2 % при застосуванні арипіпразолу

та 3,0 % у групі плацебо.

### *Дистонія*

Ефект класу лікарських засобів: у вразливих пацієнтів протягом перших кількох днів лікування можуть виникати симптоми дистонії, тривалі аномальні скорочення груп м'язів. Симптоми дистонії включають спазм м'язів шиї, іноді прогресуючи до стиснення у горлі, утруднене ковтання, утруднене дихання та/або протрузія язика. Хоча ці симптоми можуть проявлятися при низьких дозах, вони виникають частіше і з більшою вираженістю при високих дозах антипсихотичних лікарських засобів першого покоління. Підвищений ризик виникнення гострої дистонії спостерігається у чоловіків та пацієнтів молодшого віку.

### *Пролактин*

У клінічних випробуваннях за затвердженими показаннями та протягом післяреєстраційного періоду спостерігали як збільшення, так і зниження рівня пролактину в сироватці крові у порівнянні з його початковим рівнем.

### *Лабораторні параметри*

Частка пацієнтів, у яких відзначалися клінічно значущі зміни стандартних лабораторних та ліпідних параметрів, істотно не відрізнялася у групі прийому арипіпразолу і плацебо. Підвищення рівня КФК (здебільшого минуле і безсимптомне) спостерігалось у 3,5 % пацієнтів, які приймали арипіпразол, у групі плацебо цей показник становив 2,0 %.

### *Діти*

#### *Шизофренія у підлітків віком від 15 років*

У короткотривалому плацебоконтрольованому клінічному дослідженні, в якому брали участь 302 підлітки (віком від 13 до 17 років) із шизофренією, частота та тип побічних реакцій були подібними до таких у дорослих, за винятком нижчеказаних реакцій, які частіше спостерігалися у підлітків, які отримували арипіпразол, ніж у дорослих, (частіше, ніж плацебо).

Дуже часто повідомлялося про сонливість/седацію та екстрапірамідні розлади ( $\geq 1/10$ ), а також про сухість у роті, підвищений апетит та ортостатичну гіпотензію ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Профіль безпеки лікарського засобу, визначений у 26-тижневому відкритому дослідженні, був схожий із профілем безпеки, визначеним у короткостроковому плацебоконтрольованому дослідженні.

Профіль безпеки, визначений у довгостроковому подвійно сліпому плацебоконтрольованому клінічному дослідженні, також був аналогічним, за винятком таких побічних реакцій, які зустрічалися часто і частіше спостерігалися у дітей і підлітків, у порівнянні з групою, яка одержувала плацебо: зниження маси тіла, підвищення рівня інсуліну в крові, аритмія і лейкопенія ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

В об'єднаній групі підлітків із шизофренією у віці 13–17 років при тривалості лікування арипіпразолом до 2 років частота зниження рівня пролактину у дівчаток ( $< 3$  нг/мл) і хлопчиків ( $< 2$  нг/мл) становила 29,5 % і 48,3 % відповідно. У підлітків із шизофренією у віці 13–17 років, які отримували від 5 до 30 мг арипіпразолу протягом періоду до 72 місяців, частота зниження рівня пролактину у дівчаток ( $< 3$  нг/мл) і хлопчиків ( $< 2$  нг/мл) становила 25,6 % і 45,0 % відповідно.

У двох клінічних дослідженнях за участю підлітків (у віці 13-17 років) із шизофренією і біполярним розладом, які отримували арипіпразол, частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 37,0 % і 59,4 % відповідно.

#### *Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу у підлітків віком від 13 років*

Частота та тип побічних реакцій у підлітків із біполярним розладом типу I були подібними до таких у дорослих, за винятком таких побічних реакцій: дуже часто ( $\geq 1/10$ ) — сонливість (23,0 %), екстрапірамідні розлади (18,4 %), акатизія (16,0 %) та втома (11,8 %); часто ( $\geq 1/100$ , < 1/10) — біль у верхній частині живота, прискорене серцебиття, збільшення маси тіла, підвищення апетиту, посмикування м'язів та дискінезія.

Побічні реакції, які, можливо, є дозозалежними: екстрапірамідні розлади (частота розвитку при застосуванні арипіпразолу в дозі 10 мг — 9,1 %, 30 мг — 28,8 %, при застосуванні плацебо — 1,7 %); акатизія (частота розвитку при застосуванні арипіпразолу 10 мг — 12,1 %, 30 мг — 20,3 %, плацебо — 1,7 %).

Середнє значення зміни маси тіла у підлітків з біполярним розладом I типу на 12-му та 30-му тижні лікування арипіпразолом склало 2,4 кг та 5,8 кг, а в групі плацебо — 0,2 кг та 2,3 кг відповідно.

У педіатричній популяції частіше спостерігали сонливість та втому у пацієнтів з біполярним розладом у порівнянні з шизофренією.

У педіатричних пацієнтів віком 10-17 років з біполярним розладом при тривалості застосування лікарського засобу до 30 тижнів частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 28,0 % і 53,3 % відповідно.

#### *Патологічна схильність до азартних ігор та інші порушення контролю імпульсної поведінки*

Пацієнти, які приймають арипіпразол, можуть відчувати патологічну схильність до азартних ігор, гіперсексуальність, схильність до компульсивних покупок і компульсивного переїдання (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак» (виробництво з продукції in bulk фірми-виробника Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармасьютікал Продактс С. А., Греція).

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.