

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Арипразол®

(Ariprazol)

Склад:

діюча речовина: арипіпразол;

1 таблетка містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг (у перерахуванні на 100 % суху речовину арипіпразол);

допоміжні речовини: гідроксипропілметилцелюлоза; натрію кроскармелоза; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кислота лимонна, моногідрат; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: таблетки білого або майже білого кольору, з плоскою поверхнею, круглої форми з фаскою, з рискою з однієї сторони;

таблетки по 15 мг: таблетки білого або майже білого кольору, з плоскою поверхнею, круглої форми з фаскою, з маркуванням «15» з однієї сторони.

Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби. Інші антипсихотичні засоби.. Код АТХ N05A X12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Було припущено, що ефективність арипіпразолу при шизофренії та біполярному розладі типу I обумовлена його частковим агонізмом до рецепторів дофаміну D2 і серотоніну 5-HT_{1a}, а також антагонізмом щодо рецепторів серотоніну 5-HT_{2a}. Відомо, що арипіпразол на тваринних моделях виявляв антагоністичні властивості дофамінергічної гіперактивності та агоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіпоактивності. Арипіпразол має високу афінність зв'язування *in vitro* з рецепторами дофаміну D2 і D3, рецепторами серотоніну 5-HT_{1a} і 5-HT_{2a}, а також помірну афінність до рецепторів дофаміну D4, серотоніну 5-HT_{2c} і 5-HT₇, адренергічних рецепторів альфа-1 і рецепторів гістаміну H₁. Арипіпразол також має помірну

афінність до серотонінових рецепторів і не має помітної афінності до мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, крім зазначених вище підтипів дофамінових і серотонінових рецепторів, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу.

При призначенні арипіпразолу здоровим добровольцям один раз на добу протягом двох тижнів у дозі від 0,5 до 30 мг, лікарський засіб дозо-залежно знижував рівень зв'язування ^{11}C -раклоприду, що є лігандом D_2/D_3 -дофамінових рецепторів, з хвостатим ядром та скорлупою, що визначалося методом позитронно-емісійної томографії.

Клінічна ефективність та безпека:

Дорослі

Шизофренія

У трьох короткострокових (від 4 до 6 тижнів) плацебо-контрольованих дослідженнях за участі 1228 дорослих пацієнтів з шизофренією з позитивними та негативними симптомами, на фоні прийому арипіпразолу відзначалося статистично значуще поліпшення психіатричних симптомів, порівняно з плацебо.

Арипіпразол є ефективним у підтримці клінічного покращання під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування. У контрольованому дослідженні, де лікарським засобом контролю виступав галоперидол, кількість пацієнтів, які відповіли на терапію та продовжують реагувати на неї на 52-му тижні, була подібною в обох групах (77 % у групі арипіпразолу та 73 % у групі галоперидолу). Загальний показник завершення дослідження був значно вищим у пацієнтів, які приймали арипіпразол (43 %), порівняно з пацієнтами, які приймали галоперидол (30 %). Фактичні бали за оціночними шкалами, включаючи PANSS (шкала оцінки позитивних та негативних синдромів) та оцінну шкалу депресії Монтгомері-Асберга, що використовувалися як вторинні кінцеві точки, продемонстрували значне поліпшення, порівняно з галоперидолом.

У 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів з хронічною шизофренією, що стабілізувалася, арипіпразол значно ефективніше знижував частоту рецидивів: 34 % у групі арипіпразолу і 57 % - у групі плацебо.

Збільшення маси тіла

У клінічних дослідженнях не було виявлено клінічно значимого збільшення маси тіла, викликаного прийомом арипіпразолу. У 26-тижневому контрольованому (лікарський засіб контролю - оланзапін) подвійному сліпому багатонаціональному дослідженні шизофренії, яке включало 314 пацієнтів і використовувало збільшення маси тіла як первинну кінцеву точку, значно менше пацієнтів набрали не менше 7% від вихідної ваги (тобто не менше 5,6 кг при середній вихідній масі тіла - 80,5 кг) при прийомі арипіпразолу ($N=18$, або 13% від пацієнтів, що піддаються оцінці), порівняно з оланзапіном ($N=45$, або 33% від пацієнтів, що піддаються оцінці).

Ліпідні показники

В об'єднаному аналізі ліпідних показників, отриманих у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях дорослих пацієнтів, не було виявлено клінічно значущої зміни в концентрації загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), індукованого арипіпразолом.

Рівні пролактину визначали в ході всіх досліджень усіх доз арипіпразолу ($n = 28242$). Частота виникнення гіперпролактинемії або підвищеного рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які отримували арипіпразол (0,3%), була подібною до частоти, що спостерігалася в групі плацебо (0,2%). У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середній час до початку розвитку таких змін становив 42 дні, а їхня середня тривалість – 34 дні.

Частота гіпопролактинемії або зниженого рівня пролактину у сироватці крові у пацієнтів, які отримували арипіпразол, становила 0.4 %, а у пацієнтів у групі плацебо – 0.02 %. У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середній час до початку розвитку таких змін становив 30 днів, а їхня середня тривалість – 194 дні.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу

У двох 3-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії з корекцією дози за участі пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу було продемонстровано більш високу ефективність арипіпразолу, порівняно з плацебо. Ефективність визначалася зниженням вираженості маніакальних симптомів за 3 тижні лікування. У дані дослідження включали пацієнтів з наявністю та відсутністю психотичних симптомів, а також за наявності та відсутності швидкоциклічного перебігу.

В одному 3-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні монотерапії з фіксованою дозою за участі пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу арипіпразол не продемонстрував більшої ефективності, порівняно з плацебо.

У двох 12-тижневих дослідженнях монотерапії (одне дослідження було плацебо-контрольованим, а інше - з активним контролем) за участі пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу за наявності або відсутності психотичних симптомів, арипіпразол продемонстрував більш високу ефективність порівняно на третьому тижні, та збереження ефекту, що можна порівняти з літієм або галоперидолом, на 12 тижні. Кількість пацієнтів з манією, у яких арипіпразол викликав ремісію симптомів, можна порівняти з кількістю пацієнтів, які отримували літій або галоперидол на 12 тижні.

У 6-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участі пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу за наявності або відсутності психотичних симптомів, 2-тижнева монотерапія літієм або вальпроатом у терапевтичних дозах була частково неефективною. Однак введення арипіпразолу, як додаткової терапії, призвело до ефективного зниження маніакальних симптомів, порівняно з монотерапією літієм або вальпроатом.

У 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні з 74-тижневим продовженням брали участь пацієнти з маніакальним розладом, які до рандомізації досягли ремісії в результаті прийому арипіпразолу під час фази стабілізації. У цьому дослідженні арипіпразол був ефективніший за плацебо щодо частоти запобігання рецидивам біполярного розладу (в основному манії), але не відрізнявся від плацебо щодо запобігання рецидивам депресії.

У 52-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами при біполярному розладі типу I, які перебували в стані тривалої ремісії (загальна кількість балів за шкалою Янга (Y-MRS) та шкалою Монтгомері-Асберга (MADRS) $\leq$ арипіпразолу (10 мг/добу та 30 мг/добу) до літію або вальпроату протягом 12 тижнів дало кращі результати, порівняно з додаванням арипіпразолу до плацебо, із запобіганням ризику рецидиву

біполярних епізодів на 46% (відносний ризик ОР - ОР) та зі зниженням ризику рецидиву маніакальних епізодів на 65% (ОР – 0,35). Однак ця комбінація не перевершувала ефект плацебо щодо запобігання рецидиву депресії. Додавання арипіпразолу перевищувало плацебо за вторинною точкою дослідження – кількістю балів за шкалою оцінки загального клінічного враження для тяжкості захворювання при біполярному розладі (CGI-BP).

У ході цього відкритого дослідження пацієнти були розділені на групи, які отримували монотерапію літієм або вальпроатом, з метою виявлення пацієнтів, які частково не реагують на терапію. Пацієнтів стабілізували протягом, як мінімум 12 тижнів, додаючи арипіпразол до тих самих стабілізаторів настрою. Стабілізовані пацієнти були рандомізовані для продовження терапії тими самими стабілізаторами настрою з додаванням арипіпразолу або плацебо подвійним сліпим методом. У рандомізованій фазі брали участь 4 підгрупи: арипіпразол літій; арипіпразол вальпроат; плацебо літій; плацебо вальпроат.

Частота рецидивів будь-якої зміни настрою визначалася за методом Каплана-Майєра і становила: 16 % у групі арипіпразол літій та 18 % у групі арипіпразол вальпроат, порівняно з 45 % у групі плацебо літій та 19 % у групі плацебо вальпроат.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Арипіпразол добре всмоктується, причому його максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 3-5 годин після застосування. Арипіпразол зазнає мінімального пресистемного метаболізму. Абсолютна біодоступність препарату при пероральному прийомі становить 87 %. Вживання їжі з високим вмістом жирів не впливає на фармакокінетику арипіпразолу.

Розподіл

Арипіпразол широко розподіляється у тканинах організму. Об'єм розподілу становить 4,9 л/кг, що вказує на великий екстраваскулярний розподіл. При введенні в терапевтичних дозах арипіпразол і дегідроарипіпразол більш ніж на 99 % зв'язуються з білками сироватки, переважно з альбуміном.

Біотрансформація

Арипіпразол значною мірою метаболізується у печінці, в основному шляхом дегідрогенізації, гідроксилування та N-деалкілювання. Відповідно до даних досліджень *in vitro* ферменти CYP3A4 і CYP2D6 відповідають за дегідрогенізацію і гідроксилування арипіпразолу, а N-деалкілювання каталізується CYP3A4. Арипіпразол є основною речовиною лікарського засобу, що знаходиться в системному кровотоці. У рівноважному стані дегідроарипіпразол – його активний метаболіт – складає приблизно 40 % площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) арипіпразолу в плазмі крові.

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.

Загальний кліренс арипіпразолу дорівнює 0,7 мл/хв/кг, в основному він представлений печінковим кліренсом. Після одноразового перорального введення ^{14}C -міченого арипіпразолу приблизно 27 % виводилося зі сечею і приблизно 60 % – із калом. Менше 1 % арипіпразолу в незміненій формі виводилося із сечею, приблизно 18 % незміненого арипіпразолу – із

калом.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

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.

Пацієнти літнього віку

Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових добровольців літнього віку і молодших пацієнтів відсутні. Також не спостерігається помітного впливу віку в популяційному фармакокінетичному аналізі у пацієнтів, які страждають на шизофренію.

Стать

Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових чоловіків і жінок відсутні, а також немає помітного впливу статі в популяційному фармакокінетичному аналізі пацієнтів із шизофренією.

Куріння

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

Раса

Фармакокінетична оцінка популяції не виявила клінічно значущого впливу етнічних відмінностей на фармакокінетику 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.

Препарат Арипразол® показаний для лікування шизофренії у дорослих.

Арипразол® показаний також для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та які відповідали на лікування арипіпразолом.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Внаслідок антагонізму до α_1 -адренергічних рецепторів арипіпразол може посилювати ефект деяких антигіпертензивних препаратів.

З огляду на основний вплив арипіпразолу на центральну нервову систему (ЦНС), слід дотримуватися обережності при призначенні арипіпразолу з алкоголем, іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС, у зв'язку з можливими перехресними побічними реакціями, такими як седативна дія (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід з обережністю застосовувати арипіпразол разом з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT або порушують електролітний баланс.

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 за участі ферментів CYP2D6 і CYP3A4, але не ферментів CYP1A. Таким чином, курцям корегувати дозу не потрібно.

Хінідин та інші інгібітори CYP2D6

В клінічному дослідженні на здорових добровольцях потужний інгібітор ферменту CYP2D6 (хінідин) підвищував AUC арипіпразолу на 107 %, тоді як C_{max} залишалася незмінною. Значення AUC та C_{max} дегідроарипіпразолу, активного метаболіту арипіпразолу, знижувалися на 32 % та 47 % відповідно. Дозу арипіпразолу потрібно знизити приблизно наполовину у разі його одночасного прийому з хінідином. Інші потужні інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин і пароксетин, імовірно, чинять аналогічний вплив, тому зниження дози в разі їх застосування має бути таким же.

Кетоконазол та інші інгібітори CYP3A4

У клінічному дослідженні на здорових добровольцях потужний інгібітор ферменту CYP3A4 (кетоконазол) підвищував AUC та C_{max} арипіпразолу на 63 % та 37 % відповідно. Значення AUC та C_{max} дегідроарипіпразолу збільшувалися на 77 % та 43 % відповідно. У осіб зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 може призвести до появи більш високої концентрації арипіпразолу в плазмі крові порівняно з такою у пацієнтів з активним метаболізмом CYP2D6. У разі необхідності одночасного застосування кетоконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 з арипіпразолом потенційна перевага повинна перевищувати можливий ризик для пацієнта. У разі одночасного застосування арипіпразолу та кетоконазолу дозу арипіпразолу потрібно знизити приблизно наполовину. Інші потужні інгібітори CYP3A4, такі як ітраконазол та інгібітори протеази ВІЛ, теоретично можуть мати такі ж ефекти, отже, потрібно аналогічно знижувати дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Після припинення прийому інгібітора CYP2D6 або CYP3A4 дозу арипіпразолу потрібно підвищити до рівня, що застосовувався до початку супутнього лікування.

Можливе незначне підвищення концентрації арипіпразолу у разі одночасного застосування слабких інгібіторів CYP3A4 (дилтіазем) або CYP2D6 (есциталопрам).

Карбамазепін та інші інгібітори CYP3A4

Після одночасного застосування карбамазепіну, потужного індуктора CYP3A4, з арипіпразолом, пацієнтам, які страждають шизофренією або шизоафективним розладом, середні геометричні значення $C_{\max}$ та AUC арипіпразолу, порівняно з монотерапією арипіпразолом (30 мг), знизилися на 68 % та 73 % відповідно. Подібним чином, при одночасному застосуванні карбамазепіну з дегідроарипіпразолом, середні геометричні значення $C_{\max}$ та AUC останнього зменшилися на 69 % та 71 %, відповідно, порівняно з монотерапією арипіпразолом. Дозу арипіпразолу потрібно подвоїти у разі його одночасного прийому з карбамазепіном. Одночасне застосування арипіпразолу з іншими потужними індукторами CYP3A4 (рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренз, невірапін і звіробій звичайний), що теоретично мають аналогічний вплив до зазначених вище потужних інгібіторів CYP3A4, потребує відповідного підвищення дози. Після припинення прийому потужних індукторів CYP3A4 дозу арипіпразолу слід знизити до рекомендованої.

Вальпроат та літії

У разі одночасного прийому вальпроату або літію з арипіпразолом не було зафіксовано клінічно значущих змін концентрації арипіпразолу, тому коригування дози не потрібне при застосуванні вальпроату або літію з арипіпразолом.

Серотоніновий синдром

У пацієнтів, які приймали арипіпразол, спостерігалися випадки серотонінового синдрому, особливо у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними препаратами, до яких належать селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CI33C)/селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (CI33CH), або з препаратами, що підвищують концентрацію арипіпразолу (див. розділ «Особливості застосування»).

Потенційний вплив арипіпразолу на дію інших лікарських засобів

У клінічних дослідженнях арипіпразол у дозі 10-30 мг/добу не впливав на метаболізм субстратів ферменту CYP2D6 (співвідношення декстрометорфан/3 метоксиморфінану), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) та CYP3A. Крім того, у дослідженнях *in vitro* не було виявлено здатності арипіпразолу та дегідроарипіпразолу впливати на метаболічні шляхи, опосередковані ферментом CYP1A2. Таким чином, малоймовірно, що арипіпразол здатний спричинювати клінічно важливі лікарські взаємодії, опосередковані цими ферментами.

У разі одночасного прийому арипіпразолу з вальпроатами, літієм або ламотриджином не було зафіксовано клінічно значущих змін концентрації вальпроату, літію або ламотриджину.

Особливості застосування.

При лікуванні антипсихотичними засобами поліпшення клінічного стану пацієнта може зайняти від декількох днів до декількох тижнів. У цей період слід вести ретельний нагляд за

станом пацієнтів.

Схильність до суїциду. Поява суїцидальної поведінки притаманна пацієнтам із психотичними захворюваннями та афективними розладами та в деяких випадках спостерігалася невдовзі після початку або зміни застосування антипсихотичних засобів, включаючи лікування арипіпразолом. Лікування антипсихотичними засобами повинно супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, які належать до групи підвищеного ризику.

Серцево-судинні розлади. Арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, в анамнезі яких наявні серцево-судинні захворювання (інфаркт міокарда або ішемічна хвороба серця, серцева недостатність або порушення провідності), цереброваскулярні порушення, стани, що зумовлюють схильність пацієнтів до гіпотензії (зневоднення, гіповолемія, застосування антигіпертензивних лікарських засобів) або гіпертензії, включаючи прогресуючу або злоякісну гіпертензію.

При лікуванні антипсихотичними засобами спостерігалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки у пацієнтів, які приймають антипсихотичні засоби, часто спостерігаються набуті фактори ризику ВТЕ, тому, до і під час лікування арипіпразолом повинно бути виявлено всі можливі фактори ризику ВТЕ і вжито всіх профілактичних заходів.

Подовження інтервалу QT. В клінічних дослідженнях арипіпразолу частота випадків подовження інтервалу QT була порівняна з плацебо. Арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, у сімейному анамнезі яких є випадки подовження інтервалу QT (див. розділ «Побічні реакції»).

Пізня дискінезія. Під час клінічних досліджень тривалістю один рік або менше повідомлення про дискінезію, при засосуванні арипіпразолу, надходили нечасто. У разі появи симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, який приймає арипіпразол, слід розглянути доцільність зниження дози препарату або припинення лікування. Зазначені симптоми можуть тимчасово загостритися або навіть виникнути після припинення лікування.

Інші екстрапірамідні симптоми. При застосуванні арипіпразолу у дітей спостерігалися акатизія і паркінсонізм. У разі появи ознак інших екстрапірамідних симптомів слід розглянути можливість зниження дози та вести ретельний клінічний моніторинг стану пацієнта.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС). ЗНС являє собою комплекс симптомів, пов'язаних із застосуванням антипсихотичних засобів, який потенційно може мати летальний наслідок. В клінічних дослідженнях арипіпразолу ЗНС зустрічався рідко.

Клінічними проявами ЗНС є гіперпірексія (дуже висока температура тіла), м'язова ригідність, змінений психічний статус і ознаки розладу вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс або артеріальний тиск, тахікардія, посилене потовиділення і серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищення рівня креатинкінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Проте спостерігалися окремі випадки підвищення рівня креатинкінази і рабдоміолізу, не обов'язково пов'язані зі ЗНС. У разі появи у пацієнта симптомів ЗНС або нез'ясовної дуже високої температури тіла без додаткових клінічних проявів ЗНС прийом усіх нейролептичних лікарських засобів, у тому числі арипіпразолу, необхідно припинити.

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.

Пацієнти літнього віку із психозом на тлі деменції

Підвищена смертність. У трьох плацебо-контрольованих дослідженнях (n = 938; середній вік: 82,4 року; діапазон: від 56 до 99 років) при застосуванні арипіпразолу у пацієнтів літнього віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера ризик летального наслідку підвищений порівняно з плацебо. Летальність пацієнтів, які отримували арипіпразол, становила 3,5 % порівняно з 1,7 % у групі плацебо. Хоча причини летальних наслідків були різними, більшість із них мала серцево-судинну (наприклад, серцева недостатність, раптова смерть) або інфекційну (наприклад, пневмонія) природу.

Побічні реакції цереброваскулярного характеру. У тих же клінічних дослідженнях повідомлялося про розвиток цереброваскулярних побічних реакцій (наприклад, інсульт, транзиторна ішемічна атака), у тому числі з летальним наслідком (середній вік пацієнтів становив 84 роки, віковий діапазон 78-88 років). Загалом у цих дослідженнях цереброваскулярні побічні реакції розвинулися у 1,3 % пацієнтів, які приймали арипіпразол, порівняно з 0,6 % пацієнтів із групи плацебо. Ця різниця не була статистично значущою. Тим не менш, в одному з цих досліджень (дослідження з фіксованою дозою), у пацієнтів, які приймали арипіпразол, був зафіксований виражений взаємозв'язок між дозами препарату і появою побічних реакцій цереброваскулярного типу в пацієнтів, які приймали арипіпразол.

Арипіпразол не показаний для лікування психозу на тлі деменції.

Гіперглікемія і цукровий діабет. Гіперглікемія, у деяких випадках надзвичайно тяжка і пов'язана з кетоацидозом або гіперосмолярною комою, у т. ч. з летальним наслідком, була зафіксована у пацієнтів, які приймали атипіві нейрорептики, у тому числі арипіпразол. Фактори ризику тяжких ускладнень включають ожиріння і наявність діабету в сімейному анамнезі. У клінічних дослідженнях арипіпразолу не спостерігалось суттєвих відмінностей щодо частоти побічних реакцій, пов'язаних з гіперглікемією (включаючи цукровий діабет), або щодо аномальних лабораторних показників глікемії, порівняно з плацебо.

Відсутня точна порівняльна оцінка ризиків побічних реакцій, пов'язаних із гіперглікемією, у пацієнтів, які застосовували арипіпразол та інші атипіві нейрорептики. 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 необхідно регулярно контролювати щодо підвищення рівня глюкози.

Гіперчутливість. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, при застосуванні арипіпразолу можуть розвиватися реакції гіперчутливості, які проявляються симптомами алергії.

Збільшення маси тіла. У пацієнтів із шизофренією і біполярною манією часто спостерігається збільшення маси тіла внаслідок супутніх захворювань, застосування нейрорептиків, які, як відомо, спричинює збільшення маси тіла, а також негативно впливає на ведення здорового способу життя, що може призвести до серйозних ускладнень. При лікуванні арипіпразолом випадки збільшення маси тіла, зазвичай, спостерігалися у пацієнтів з серйозними факторами ризику, такими як діабет, порушення з боку щитовидної залози або аденома гіпофіза в анамнезі.

В клінічних дослідженнях не було виявлено клінічно значущого збільшення маси тіла у дорослих, спричиненого застосуванням арипіпразолу. У клінічних дослідженнях у пацієнтів підліткового віку з біполярною манією застосування арипіпразолу протягом 4 тижнів супроводжувалося збільшенням маси тіла. Слід контролювати збільшення маси у пацієнтів підліткового віку з біполярною манією. Якщо збільшення маси тіла стає клінічно значущим,

слід розглянути доцільність зниження дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Дисфагія. Нейролептики, включаючи арипіпразол, можуть спричиняти порушення моторики стравоходу та аспірацію вмісту шлунка. Арипіпразол та інші нейролептики слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком *аспіраційної* пневмонії.

Патологічна схильність до азартних ігор та інші порушення контролю імпульсів. У пацієнтів, яким було призначено арипіпразол, були зафіксовані випадки патологічної схильності до азартних ігор та нездатність контролювати цю схильність. Також повідомлялось 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 нових або зазначених вище розладів під час лікування арипіпразолом. Симптоми порушення імпульсного контролю можуть бути пов'язані з основним розладом, однак іноді повідомлялося про зникнення патологічних схильностей при зменшенні дози препарату або при припиненні 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.

Лактоза. Таблетки Арипразол® містять лактозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Пацієнти із супутнім захворюванням СДУГ (синдром дефіциту уваги і гіперактивності). Незважаючи на високу частоту супутніх захворювань біполярного розладу типу I і СДУГ, є дуже обмежені дані з безпеки одночасного застосування арипіпразолу і стимуляторів, тому при одночасному призначенні цих засобів необхідна надзвичайна обережність.

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 більш низьких початкових доз (наприклад, для пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватні контрольовані дослідження арипіпразолу за участі вагітних жінок не проводилися. Повідомлялося про вроджені аномалії, проте наявності причинно-наслідкового зв'язку з арипіпразолом встановлено не було. Відомі дані досліджень на тваринах не дають змоги виключити можливість ембріофетотоксичності. Пацієнтам слід повідомляти лікаря про настання вагітності або намір завагітніти під час лікування арипіпразолом. У зв'язку з недостатньою інформацією про безпеку застосування арипіпразолу людям та неоднозначністю результатів його досліджень на тваринах, лікарський засіб у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

У новонароджених, матері яких приймали нейролептики (включаючи арипіпразол) протягом третього триместру вагітності, можливі побічні реакції, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або синдром відміни, що можуть бути різними за тяжкістю і тривалістю. Відомо про випадки збудження, підвищення або зниження м'язового тону, тремору, сонливості, розладів дихання

або проблем із годуванням. Отже, необхідно ретельно наглядати за станом таких новонароджених.

Період годування груддю

Арипіразол/метаболіти виділяються у грудне молоко. При прийнятті рішення про припинення годування груддю або про відміну/призупинення прийому арипіразолу слід оцінити користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для матері.

Фертильність

Відомо, що за даними досліджень репродуктивної токсичності арипіразол не чинить негативного впливу на фертильність.

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

Арипіразол, як і інші нейролептики, 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.

Спосіб застосування: лікарський засіб Арипіразол® призначений для перорального застосування.

Дорослі

Шизофренія. Рекомендована початкова доза препарату Арипіразол® становить 10 або 15 мг/добу, а підтримуюча доза – 15 мг/добу. Цю дозу приймають 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

Арипіразол® ефективний у діапазоні доз від 10 до 30 мг/добу. Підвищення ефективності при прийомі доз, що перевищують добову дозу 15 мг, продемонстровано не було, хоча окремим пацієнтам може бути корисна підвищена доза.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу. Рекомендована початкова доза препарату Арипіразол® становить 15 мг. Цю дозу приймають 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Препарат можна призначати як монотерапію або у складі комбінованого лікування. Для окремих пацієнтів може бути ефективним підвищення дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Запобігання новим маніакальним епізодам при біполярному розладі I типу. Для запобігання рецидивам маніакальних епізодів у пацієнтів, які приймали арипіразол як монотерапію або у складі комбінованого лікування, слід продовжувати прийом препарату в тій самій дозі. Виходячи з клінічного стану пацієнта, можлива корекція добової дози, у тому числі її

зниження.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Пацієнтам зі легким або помірним ступенем печінкової недостатності корекція дози не потрібна. Для надання рекомендацій пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки недостатньо наявних даних. Дозу цим пацієнтам слід підбирати обережно. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки максимальну добову дозу 30 мг потрібно застосовувати з обережністю.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Пацієнтам із порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна.

Пацієнти літнього віку. Ефективність та безпека препарату Арипразол® у лікуванні шизофренії та біполярного розладу I типу для пацієнтів віком від 65 років не встановлена. Беручи до уваги більш високу чутливість цієї популяції пацієнтів, слід розглянути доцільність застосування більш низьких початкових доз препарату, якщо дозволяють інші клінічні фактори.

Стать. Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна.

Куріння. З огляду на шлях метаболізму арипіпразолу, курцям корекція доз не потрібна.

Корекція дози внаслідок взаємодій. У разі одночасного введення потужних інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 з арипіпразолом дозу арипіпразолу слід знизити. Якщо зі схеми комбінованого лікування виключається інгібітор CYP3A4 або CYP2D6, дозу арипіпразолу потрібно підвищити.

У разі одночасного введення потужних індукторів CYP3A4 з арипіпразолом дозу арипіпразолу слід підвищити. Якщо зі схеми комбінованого лікування виключається індуктор CYP3A4, дозу арипіпразолу необхідно знизити до рекомендованої.

Діти.

Препарат Арипразол® у даному дозуванні не рекомендований для застосування дітям.

Передозування.

Ознаки та симптоми

Під час клінічних досліджень і за результатами постмаркетингового досвіду у дорослих пацієнтів було виявлено випадки навмисного або випадкового гострого передозування арипіпразолом, дозами до 1260 мг без подальшого летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки зору ознаками та симптомами, що спостерігалися, були летаргія, підвищений артеріальний тиск, сонливість, тахікардія, нудота, блювання та діарея.

Окрім цього, були отримані дані про випадкове передозування виключно арипіпразолом (у дозі до 195 мг) у дітей без летальних наслідків. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були сонливість, короткочасна втрата свідомості та екстрапірамідні симптоми.

Лікування

Лікування передозування повинно включати підтримуючу терапію, забезпечення прохідності

дихальних шляхів, оксигенотерапію, штучну вентиляцію легень, а також контроль симптомів. Слід брати до уваги можливість передозування численними лікарськими засобами. Через це необхідно негайно розпочати контроль стану серцево-судинної системи, що повинен включати постійний моніторинг ЕКГ для виявлення можливих аритмій.

Після підтвердженого або імовірного передозування арипіпразолом необхідний ретельний медичний нагляд і контроль за станом пацієнта до його відновлення.

Активоване вугілля (50 г), що застосовувалося через 1 годину після прийому арипіпразолу, знижувало показник $C_{\max}$ арипіпразолу приблизно на 41 %, а показник AUC – приблизно на 51 %, що вказує на можливу ефективність активованого вугілля в лікуванні передозування.

Гемодіаліз

Хоча інформація про вплив гемодіалізу на лікування передозування арипіпразолом відсутня, малоімовірно, щоб гемодіаліз міг бути корисним у лікуванні передозування, оскільки арипіпразол значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося в плацебо-контрольованих дослідженнях, були акатизія та нудота, кожна з яких виникала у понад 3 % пацієнтів, які отримували перорально арипіпразол.

Нижче наведено частоту виникнення побічних реакцій (ПР), пов'язаних із терапією арипіпразолом, що базується на побічних ефектах, про які повідомлялося під час клінічних випробувань та/або постмаркетингового застосування.

Частоту побічних реакцій визначено за такими критеріями: 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 (частоту неможливо визначити на основі існуючих даних).

У кожній групі частота побічних реакцій представлена в порядку зменшення серйозності. Частота побічних реакцій, про які повідомлялося під час постмаркетингового застосування, не може бути визначена, оскільки вони отримані зі спонтанних повідомлень. Отже, частота цих небажаних явищ кваліфікується як «невідома».

З боку обміну речовин та харчування: часто – цукровий діабет; нечасто – гіперглікемія; частота невідома – гіпонатріємія, анорексія.

З боку крові та лімфатичної системи: частота невідома – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: частота невідома – алергічні реакції (наприклад, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, набряк язика, набряк обличчя, свербіж або кропив'янка).

З боку ендокринної системи: нечасто – гіперпролактинемія, зниження рівня пролактину в

крові; частота невідома – діабетичний кетоацидоз, діабетична гіперосмолярна кома.

З боку психіки: часто – тривожність, безсоння, неспокій; нечасто – депресія, гіперсексуальність; частота невідома – збудження, нервозність, патологічна пристрасть до азартних ігор, агресивність, спроби суїциду, суїцидальне мислення і самогубство, порушення контролю імпульсів, переїдання, компульсивні покупки, поріоманія.

З боку нервової системи: часто – екстрапірамідні порушення, акатизія, тремор, запаморочення, сонливість, седативний ефект, головний біль; нечасто – тардитивна дискінезія, дистонія, синдром неспокійних ніг; частота невідома – порушення мовлення, злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС), великий судомний напад, серотоніновий синдром.

З боку органів зору: часто – розмитість поля зору; нечасто – диплопія, фотофобія; частота невідома – окулогірний криз.

З боку серця: нечасто – тахікардія; частота невідома – шлуночкова аритмія, раптова смерть, зупинка серцевої діяльності, піруетна шлуночкова тахікардія, брадикардія.

З боку судин: нечасто – ортостатична гіпотензія; частота невідома – синкопе/непритомність, гіпертензія, венозна тромбоемболія (включаючи легеневу емболію та тромбоз глибоких вен).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – гикавка; частота невідома – ротоглотковий спазм, ларингоспазм, аспіраційна пневмонія.

З боку травної системи: часто – диспепсія, блювання, нудота, запор, надмірне слиновиділення; частота невідома – панкреатит, дисфагія, дискомфорт у ділянці шлунково-кишкового тракту, діарея.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: частота невідома – печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри і підшкірних тканин: частота невідома – висипання, реакції фоточутливості, алопеція, посилене потовиділення, лікарські реакції з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: частота невідома – рабдоміоліз, міалгія, ригідність м'язів.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: частота невідома – нетримання сечі, затримка сечовипускання.

Вагітність, післяпологові і перинатальні стани: частота невідома – синдром відміни препарату у новонароджених.

З боку статевих органів та молочної залози: частота невідома – пріапізм.

Загальні розлади: часто – втома; частота невідома – порушення температурної регуляції (наприклад, гіпотермія, гіпертермія), біль у грудях, периферичний набряк.

Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень: частота невідома – зниження маси тіла, підвищення маси тіла, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня лужної фосфатази; подовження інтервалу QT,

підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), підвищення рівня глюкози крові, коливання рівня глюкози крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну.

-

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 %) порівняно з пацієнтами, які отримували галоперидол (57,3 %). У тривалому 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні частота ЕПС була 19 % для пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, та 13,1 % для пацієнтів, які отримували плацебо. В іншому 26-тижневому контрольованому дослідженні частота ЕПС була 14,8 % для пацієнтів, які отримували лікування арипіпразолом, і 15,1 % для пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном.

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

Акатизія

У плацебо-контрольованих 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 напруги горла, утруднене ковтання, утруднене дихання та/або висовування язика. Хоча ці симптоми можуть проявлятися при низьких дозах, вони виникають частіше і з більшою вираженістю при більш високих дозах антипсихотичних лікарських засобів першого покоління. Підвищений ризик виникнення гострої дистонії спостерігається у чоловіків та пацієнтів молодших вікових груп.

Пролактин

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

Лабораторні параметри

Порівняння лабораторних параметрів (включаючи ліпідний спектр) у пацієнтів, які отримували арипіпразол і плацебо, не виявило потенційно клінічно значущих відмінностей. Підвищення рівня КФК (у більшості випадків минуще і безсимптомне) спостерігалось у 3,5 % пацієнтів, які приймали арипіпразол, у групі плацебо цей показник склав 2,0 %.

Педіатричні пацієнти

Шизофренія у підлітків віком від 15 років

У короткотривалому плацебо-контрольованому 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 наступних реакцій, про які частіше повідомлялося у підлітків, які отримували арипіпразол, ніж у дорослих, які отримували арипіпразол (частіше, ніж плацебо):

До даних випадків належать сонливість/седативна дія та екстрапірамідні розлади (дуже часто), а також сухість у роті, підвищений апетит, ортостатична гіпотензія (часто).

Профіль безпеки лікарського засобу, визначений у 26-тижневому відкритому дослідженні, був схожий із профілем безпеки, визначеним у короткостроковому плацебо-контрольованому дослідженні.

Профіль безпеки, визначений у довгостроковому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, також був аналогічним, за винятком таких побічних реакцій, які зустрічалися часто і частіше спостерігалися у дітей і підлітків, порівняно з групою, яка одержувала плацебо: зниження маси тіла, підвищення рівня інсуліну в крові, аритмія і лейкопенія.

В об'єднаній групі підлітків із шизофренією у віці 13-17 років з тривалістю експозиції лікарського засобу 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 участі 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 I типу 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, підвищене серцебиття, збільшення маси тіла, підвищення апетиту, посмикування м'язів та дискінезія.

Наступні побічні реакції, можливо, являються 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 для плацебо – 0,2 кг та 2,3 кг відповідно.

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

У педіатричних пацієнтів віком 10-17 років при експозиції 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, підвищення сексуального потягу (гіперсексуальність), схильність до компульсивних покупок і компульсивного переїдання.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 1, 3 або 6 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.