

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

### **ЗІКАЛОП** **(ZYKALOR)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* арипіпразол;

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

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна (тип 101); гідрокси-пропілцелюлоза; крохмаль кукурудзяний; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; барвники: індигокармін (Е 132) (для 5 мг); заліза оксид жовтий (Е 172) (для 15 мг); заліза оксид червоний (Е 172) (для 10 мг та 30 мг).

#### **Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 5 мг:* блакитні прямокутні таблетки з заокругленими краями, розміром приблизно 8,0 x 4,5 мм;

*таблетки по 10 мг:* рожеві прямокутні таблетки з заокругленими краями, розміром приблизно 8,5 x 4,0 мм, з лінією розлому з одного боку (таблетка може бути поділена на дві рівні частини);

*таблетки по 15 мг:* світло-жовті круглі таблетки з приблизним діаметром 7,0 мм;

*таблетки по 30 мг:* рожеві круглі таблетки з приблизним діаметром 9,5 мм, з лінією розлому з одного боку (таблетка може бути поділена на дві рівні частини).

**Фармакотерапевтична група.** Психолептичні засоби. Антипсихотичні засоби. Інші антипсихотичні засоби. Арипіпразол. Код АТХ N05A X12.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії. Існує припущення, що ефективність арипіпразолу у випадку шизофренії та біполярного розладу типу I опосередковується через комбінацію його активності як часткового агоніста до дофамінових рецепторів D<sub>2</sub> та серотонінових рецепторів 5HT<sub>1a</sub>, та антагоніста до серотонінових рецепторів 5HT<sub>2a</sub>. Арипіпразол проявляє властивості антагоніста у тварин з допамінергічною гіперактивністю та властивості агоніста у тварин з допамінергічною

гіпоактивністю. Арипіпразол проявляє високу зв'язуючу афінність *in vitro* для дофамінових D<sub>2</sub>- і D<sub>3</sub>-рецепторів, серотонінових 5HT<sub>1a</sub>- та 5HT<sub>2</sub>-рецепторів і помірну спорідненість для дофамінових D<sub>4</sub>-, серотонінових 5HT<sub>2c</sub>- та 5HT<sub>7</sub>-, адренергічних альфа-1- та гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів. Арипіпразол проявляє також помірну зв'язуючу афінність для зворотного захоплення серотоніну і не проявляє жодної помітної афінності для мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, окрім дофамінових та серотонінових підтипів, може пояснити деякі з інших клінічних ефектів арипіпразолу. Арипіпразол, призначений здоровим добровольцям у дозі від 0,5 мг до 30 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, призвів до залежного від дози зниження зв'язування <sup>11</sup>C-раклопріду, ліганда рецептора D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, для виявлення хвостатого ядра та лушпини за допомогою позитронно-емісійної томографії.

### Клінічна ефективність та безпека

Шизофренія. Арипіпразол є ефективним у підтриманні клінічного покращення під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування.

Збільшення маси тіла. Встановлено, що арипіпразол не викликає клінічно значущого збільшення маси тіла.

Показники ліпідів. Арипіпразол не викликає клінічно значущих змін у загальному рівні вмісту холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Пролактин. Поширення гіперпролактинемії або збільшення пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом (0,3 %), були подібними до плацебо (0,2 %).

Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі I типу. Арипіпразол продемонстрував кращу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні маніакальних симптомів понад 3-х тижнів.

### Фармакокінетика.

Абсорбція. Арипіпразол добре всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові проявляється через 3-5 годин після введення дози. Арипіпразол проходить мінімальний пресистемний метаболізм. Абсолютна біодоступність становить 87 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність арипіпразолу. Їжа з високим вмістом жиру не впливає на фармакокінетичні властивості арипіпразолу.

Розподіл. Арипіпразол інтенсивно розподіляється у тканинах організму. Об'єм розподілу становить 4,9 л/кг, що вказує на екстраваскулярний розподіл. При терапевтичній концентрації більше 99 % арипіпразолу та дегідроарипіпразолу зв'язується з білками сироватки крові, переважно з альбуміном.

Біотрансформація. Арипіпразол активно метаболізується печінкою, насамперед трьома шляхами біотрансформації: дегідрогенізації, гідроксилування, N-деалкілування. За даними досліджень *in vitro*, дегідрування та гідроксилування арипіпразолу відбувається під дією ферментів CYP3A4 і CYP2D6, а N-деалкілування каталізується ферментом CYP3A4. Арипіпразол є домінуючою речовиною лікарського засобу у великому колі кровообігу. У стійкому стані дегідроарипіпразол, активний метаболіт, представляє приблизно 40 % площі під

фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) арипіпразолу у плазмі крові.

Виведення. Середній період напіввиведення арипіпразолу становить приблизно 75 годин в осіб з активним метаболізмом CYP2D6 та приблизно 146 годин в осіб зі слабким метаболізмом CYP2D6.

Загальний кліренс арипіпразолу становить 0,7 мл/хв/кг, головним чином за рахунок виведення печінкою. Після однієї пероральної дози арипіпразолу приблизно 27 % виводиться зі сечею та приблизно 60 % визначається у сечі й калі відповідно. Менше 1 % незміненого арипіпразолу визначається у сечі і приблизно 18 % прийнятої дози у незміненому вигляді виводиться з калом.

#### Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових добровольців літнього віку і молодших пацієнтів не виявлені; немає жодного помітного впливу віку пацієнтів на фармакокінетичний аналіз пацієнтів, хворих на шизофренію.

Стать. Не виявлено відмінностей у фармакокінетичних властивостях арипіпразолу між здоровими представниками жіночої та чоловічої статі, також немає жодного помітного впливу статі населення на фармакокінетичний аналіз у пацієнтів, хворих на шизофренію.

Куріння і раса. Фармакокінетична оцінка груп пацієнтів не виявила клінічно значущих, пов'язаних із расою, відмінностей або впливу куріння на фармакокінетику арипіпразолу.

Ниркова недостатність. Фармакокінетичні характеристики арипіпразолу та гідроарипіпразолу виявилися подібними у хворих із гострою хворобою нирок, порівняно з молодими здоровими добровольцями.

Печінкова недостатність. У процесі проведення однодозового клінічного дослідження у пацієнтів з різним ступенем цирозу печінки (класи А, В та С за класифікацією Чайлда-П'ю) не виявлено значного впливу печінкової недостатності на фармакокінетичні властивості арипіпразолу та гідроарипіпразолу. Оскільки дослідження проводилося лише на 3-х пацієнтах із цирозом печінки класу С, цього недостатньо для отримання висновків щодо їх метаболічних здатностей.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Лікування шизофренії у дорослих.

Лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів біполярного розладу I типу, а також профілактика нових маніакальних епізодів у пацієнтів, які вже перенесли ці епізоди та у яких зафіксовано відповідь на лікування арипіпразолом.

##### **Протипоказання.**

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

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

Внаслідок антагонізму до  $\alpha_1$ -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 іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС, у зв'язку з можливою перехресною небажаною реакцією, такою як седативна дія.

Також необхідно відмовитися від вживання алкоголю під час терапії арипіпразолом. Слід з обережністю застосовувати арипіпразол у поєднанні з іншими лікарськими засобами, які 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 з участю ферментів CYP2D6 і CYP3A4, але не ферментів CYP1A. Таким чином, курцям корегувати дозу не потрібно.

*Хінідин та інші інгібітори CYP2D6.* Дозу арипіпразолу потрібно зменшити приблизно наполовину у разі його одночасного прийому з хінідином. Інші потужні інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин і пароксетин, імовірно, мають аналогічний вплив, тому зниження дози арипіпразолу в разі їх застосування має бути таким же.

*Кетоконазол та інші інгібітори CYP3A4.* У пацієнтів зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 (кетоконазол) може призвести до появи вищої концентрації арипіпразолу у 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 користь повинна перевищувати можливий ризик для пацієнта. У разі одночасного застосування арипіпразолу та кетоконазолу дозу арипіпразолу потрібно зменшити приблизно наполовину. Інші потужні інгібітори CYP3A4, такі як ітраконазол та інгібітори протеази ВІЛ, теоретично можуть мати такий же ефект, тому потрібно аналогічно знижувати дози.

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

Можливе незначне підвищення концентрації арипіпразолу у разі одночасного застосування слабких інгібіторів CYP3A4 (наприклад, дилтіазему) або CYP2D6 (наприклад, есциталопраму).

*Карбамазепін та інші інгібітори CYP3A4.* Дозу арипіпразолу потрібно подвоїти у разі його одночасного прийому з карбамазепіном. Інші потужні індуктори CYP3A4 (рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренз, невірапін і звіробій звичайний) теоретично мають аналогічний вплив, тому необхідне відповідне підвищення дози. Після припинення прийому потужних індукторів CYP3A4 дозу

арипіпразолу слід зменшити до рекомендованої.

*Вальпроат та літій.* У разі одночасного прийому вальпроату або літію з арипіпразолом не було зафіксовано клінічно значущих змін концентрації арипіпразолу.

*Серотоніновий синдром.* У пацієнтів, які приймали арипіпразол, спостерігалися випадки серотонінового синдрому, особливо у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗЗС)/селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (СИЗЗСН), або з препаратами, які підвищують концентрацію арипіпразолу.

#### Потенційний вплив арипіпразолу на дію інших лікарських засобів

Малоймовірно, що арипіпразол здатний спричинити клінічно важливі лікарські взаємодії, опосередковані ферментами CYP2D6 (співвідношення декстрометорфан/3-метоксиморфін), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) і CYP3A4 (декстрометорфан).

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 нейролептиками 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 у деяких випадках спостерігалася невдовзі після початку застосування нейролептиків або переходу з одного нейролептика на інший нейролептик, включаючи лікування арипіпразолом. Лікування нейролептиками повинно супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, які належать до групи підвищеного ризику.

Відомо, що немає підвищеного ризику виникнення суїцидальної схильності при застосуванні арипіпразолу порівняно зі застосуванням інших нейролептиків.

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 артеріальної гіпотензії (зневоднення, гіповолемія, застосування антигіпертензивних лікарських засобів) або артеріальної гіпертензії, включаючи прогресуючу або злоякісну гіпертензію.

При лікуванні нейролептиками спостерігалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Оскільки у пацієнтів, які приймають нейролептики, часто спостерігаються набуті фактори ризику ВТЕ, до і під час лікування арипіпразолом необхідно виявити всі можливі фактори ризику ВТЕ і вжити всіх профілактичних заходів.

Подовження інтервалу QT. Як і інші нейролептики, арипіразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, у сімейному анамнезі яких є випадки подовження інтервалу QT.

Пізня дискінезія. У разі появи симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, який приймає арипіразол, 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 арипіразолу 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 зі застосуванням лікарських засобів-нейролептиків, який потенційно може мати летальний наслідок.

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 креатинінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Проте спостерігалися й окремі випадки підвищення рівня креатинінази 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 арипіразолу, необхідно припинити.

Епілептичні напади. Спостерігалися нечасті випадки епілептичних нападів при лікуванні арипіразолом. Тому арипіразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією в анамнезі або наявністю стану, пов'язаного з епілептичними нападами.

#### Пацієнти літнього віку із психозом на тлі деменції

*Підвищена летальність.* При застосуванні арипіразолу пацієнтам літнього віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера ризик летального наслідку підвищений. Хоча причини летального наслідку були різними, більшість із них мала серцево-судинне (наприклад, серцева недостатність, раптовий летальний наслідок) або інфекційне (наприклад, пневмонія) походження.

*Небажані реакції цереброваскулярного характеру.* У пацієнтів літнього віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера спостерігалися небажані реакції цереброваскулярного типу (наприклад, інсульт, транзиторна ішемічна атака), у тому числі з летальним наслідком. Зафіксовано виражений взаємозв'язок між дозами препарату і появою небажаних реакцій цереброваскулярного типу у пацієнтів, які приймали арипіразол. Лікарський засіб Зікалор не показаний для лікування пацієнтів із психозом 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 відзначена у пацієнтів, які приймали атипівні нейролептики, у тому числі арипіразол. Фактори ризику тяжких ускладнень включають ожиріння і наявність діабету у сімейному анамнезі. Відсутня точна порівняльна оцінка ризиків небажаних реакцій, пов'язаних із гіперглікемією, у пацієнтів, які застосовували арипіразол та

інші атипів нейрорептики. Необхідно ретельно наглядати за станом пацієнтів, які приймають будь-які нейрорептики, включаючи арипіразол, 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 у разі застосування інших лікарських засобів, при застосуванні арипіразолу можуть розвиватися реакції гіперчутливості.

Збільшення маси тіла. У пацієнтів із шизофренією і біполярною манією часто спостерігається збільшення маси тіла внаслідок супутніх захворювань, застосування нейрорептиків, які, як відомо, спричиняють збільшення маси тіла, а також відсутності здорового способу життя; це явище може призвести до серйозних ускладнень. При лікуванні арипіразолом випадки збільшення маси тіла зазвичай спостерігалися у пацієнтів зі значними факторами ризику, такими як діабет, порушення з боку щитовидної залози або аденома гіпофіза в анамнезі.

Лікарський засіб Зікалор не спричиняє клінічно значущого збільшення маси тіла у дорослих.

Дисфагія. Нейрорептики, включаючи арипіразол, можуть спричиняти порушення моторики стравоходу та аспірацію вмісту шлунка. Лікарський засіб Зікалор та інші нейрорептики слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком аспіраційної пневмонії.

Патологічна схильність до азартних ігор та інші розлади контролю імпульсів. Пацієнти можуть відчувати посилення випадків патологічної схильності, особливо до азартних ігор, і нездатність контролювати ці напади під час прийому арипіразолу. Також повідомляли про гіперсексуальність, непереборний потяг до покупок, переїдання або неконтрольований потяг до вживання їжі та інші розлади імпульсивної та компульсивної поведінки. Важливо, щоб лікарі повідомляли пацієнтам про розвиток нових або вищезазначених розладів при лікуванні арипіразолом. Слід зазначити, що симптоми імпульсного контролю можуть бути пов'язані з основним розладом, однак іноді повідомляли про припинення спонукань при зменшенні дози препарату або при припиненні лікування. Розлади імпульсного контролю можуть нанести шкоду пацієнту та іншим людям, якщо вони не визначені. Якщо у пацієнта розвинеться така схильність під час прийому арипіразолу, необхідно вирішити питання про зменшення дози або припинення лікування.

Лактоза. Лікарський засіб Зікалор містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

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

Падіння. Арипіразол може спричиняти сонливість, ортостатичну гіпотензію, рухову та сенсорну нестабільність, що може призвести до падінь. Слід бути обережними при лікуванні пацієнтів із підвищеним ризиком і призначати меншу початкову дозу (наприклад, для пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів молодшого віку, див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарський засіб Зікалор містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично

не містить натрію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. Адекватні контрольовані дослідження арипіпразолу з участю вагітних жінок не проводили. Зафіксовано вроджені аномалії, проте наявності причинно-наслідкового зв'язку з арипіпразолом встановлено не було. Дослідження на тваринах не виключили потенційний несприятливий вплив на внутрішньоутробний розвиток. Пацієнти повинні повідомляти лікаря про настання вагітності або намір завагітніти під час лікування арипіпразолом. У зв'язку з недостатньою інформацією щодо безпеки у людей і проблемами, виявленими у процесі репродуктивних досліджень на тваринах, цей препарат у період вагітності застосовують тільки тоді, коли очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода.

У новонароджених, матері яких приймали антипсихотичні засоби (включаючи арипіпразол) протягом III триместру вагітності, можливі небажані реакції, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або синдром відміни, які після пологів можуть змінюватися по тяжкості та тривалості. Повідомлялось про ажитацію, артеріальну гіпертензію, гіпотонію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес або порушення харчування. Отже, новонароджені повинні перебувати під пильним наглядом.

Період годування груддю. Арипіпразол/метаболіти проникають у грудне молоко. Необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або відмову від терапії арипіпразолом, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для жінки.

Фертильність. За даними досліджень репродуктивної токсичності, арипіпразол не погіршує фертильність.

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

Арипіпразол має незначний та помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами через вплив на нервову систему та органи зору, спричиняючи такі побічні реакції як седація, сонливість, непритомність, розмитість зору, диплопія (див. розділ «Побічні реакції»).

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Шизофренія. Рекомендована початкова доза препарату Зікалор становить 10 мг або 15 мг 1 раз на добу з підтримуючою дозою 15 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі.

Препарат Зікалор ефективний у діапазоні дозування від 10 мг до 30 мг на добу. Збільшення ефективності препарату при застосуванні дози більше 15 мг не продемонстровано, хоча деякі пацієнти, можливо, потребують вищої дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу. Рекомендована початкова доза препарату

Зікалор становить 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Препарат можна призначати як монотерапію або у складі комбінованої терапії. Деяким пацієнтам може бути необхідна 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 при комбінованій терапії, лікування слід продовжувати у тих самих дозах. Коригування добової дози або зменшення дози визначає лікар, враховуючи клінічний стан пацієнта.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки.* Пацієнтам від середнього до помірного ступеня печінкової недостатності корекція дози не потрібна. Для надання рекомендацій пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки існуючих даних недостатньо. Таким пацієнтам дозу слід підбирати дуже обережно. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки максимальну добову дозу 30 мг слід застосовувати з обережністю.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок.* Коригування дози не потрібне.

*Пацієнти літнього віку.* Ефективність препарату Зікалор при лікуванні шизофренії та біполярного розладу I типу у пацієнтів віком від 65 років не вивчали. Беручи до уваги більш високу чутливість цієї популяції пацієнтів, слід розглянути доцільність застосування нижчої початкової дози препарату, якщо дозволяють інші клінічні фактори.

*Стать.* Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна.

*Куріння.* З огляду на шлях метаболізму лікарського засобу Зікалор, курцям корекція доз не потрібна.

*Коригування дози при взаємодії.* При супутньому застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 з арипіпразолом дозу арипіпразолу слід зменшити. Якщо зі схеми комбінованого лікування виключається інгібітор CYP3A4 або CYP2D6, дозу арипіпразолу слід збільшити.

При супутньому застосуванні потужного індуктора CYP3A4 з арипіпразолом дозу препарату слід збільшити. При застосуванні індуктора CYP3A4 при комбінованій терапії дозу арипіпразолу потрібно зменшити до рекомендованої дози.

*Діти.*

Препарат Зікалор у даному дозуванні не рекомендований для застосування дітям.

### ***Передозування.***

Були повідомлення про випадкове або навмисне передозування арипіпразолу з одноразовим прийомом до 1260 мг, що не супроводжувалося летальним наслідком. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були летаргія, підвищений артеріальний тиск, сонливість, тахікардія, нудота, блювання і діарея.

Крім цього, були отримані дані про випадкове передозування винятково арипіпразолом (у дозі до 195 мг) у дітей, що не мало летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки

зору симптомами, що спостерігалися, були сонливість, короткочасна втрата свідомості та екстрапірамідні симптоми.

Лікування передозування повинно включати підтримуючу терапію, забезпечення прохідності дихальних шляхів, оксигенотерапію, штучну вентиляцію легень, а також контроль симптомів. Слід брати до уваги можливість передозування чисельними лікарськими засобами. Через це необхідно негайно розпочати контроль стану серцево-судинної системи, що повинен включати постійний моніторинг ЕКГ для виявлення можливої аритмії.

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.

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.**

У дослідженнях арипіпразолу найчастішими побічними реакціями (понад 3 % від загальної кількості пацієнтів, які приймали арипіпразол) були акатизія та нудота.

Далі побічні реакції зазначені відповідно до класифікації систем органів і частоти виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), частота невідома (не можна визначити за наявними даними). Частоту побічних реакцій протягом постмаркетингового застосування не можна визначити, оскільки інформацію про побічні реакції отримують зі спонтанних повідомлень, тому частота цих побічних реакцій класифікується як невідома.

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

*З боку імунної системи:* частота невідома – алергічні реакції (наприклад, анафілактична реакція, ангіоедема, включаючи опухлий язик, набряк язика, набряк обличчя, алергічний свербіж або кропив'янка).

*З боку ендокринної системи:* нечасто – гіперпролактинемія; частота невідома – діабетична гіперосмолярна кома, діабетичний кетоацидоз.

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

*З боку психіки:* часто – безсоння, тривожність, занепокоєння; нечасто – депресія, гіперсексуальність; частота невідома – суїцидальні спроби, суїцидальні думки та суїцид, патологічна ігromанія, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, непереборний потяг до покупок, поріоманія, агресія, збудження, нервозність.

*З боку нервової системи:* часто – акатизія, екстрапірамідні розлади, тремор, головний біль, седація, сонливість, запаморочення; нечасто – дистонія, пізня дискінезія, синдром неспокійних ніг; частота невідома – злоякісний нейролептичний синдром, конвульсії *grandmal*, серотоніновий синдром, порушення мовлення.

*З боку органів зору:* часто – нечіткість зору; нечасто – диплопія, світлобоязнь; частота невідома – окулогірний криз.

*З боку серця:* нечасто – тахікардія; частота невідома – раптовий незрозумілий летальний наслідок, *torsades de pointes*, шлуночкова аритмія, зупинка серця, брадикардія.

*З боку судин:* нечасто – ортостатична гіпотензія; частота невідома – венозна тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен), артеріальна гіпертензія, непритомність.

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

*З боку травної системи:* часто – запор, диспепсія, нудота, підвищене слиновиділення, блювання;

частота невідома – панкреатит, дисфагія, діарея, дискомфорт у ділянці живота, дискомфорт у ділянці шлунка.

*З боку гепатобіліарної системи:* частота невідома – печінкова недостатність, гепатит, жовтяниця.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* частота невідома – висипання, реакція світлочутливості, алопеція, підвищена пітливість, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

*З боку кістково-м'язової та сполучної тканин:* частота невідома – рабдоміоліз, міалгія, скутість.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* частота невідома – нетримання сечі, затримка сечі.

*Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан:* частота невідома – синдром відміни лікарських засобів у новонароджених.

*З боку репродуктивної системи та грудей:* частота невідома – пріапізм.

*Загальні розлади:* часто – втома; частота невідома – розлади терморегуляції (гіпотермія, пірексія), біль у грудях, периферичний набряк.

*Дослідження:* частота невідома – збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази, підвищення рівня глюкози у крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, коливання рівня глюкози крові, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), подовження QT-інтервалу.

Опис окремих побічних реакцій

*Дистонія.* Симптоми дистонії, тривалої аномальної контракції груп м'язів, можуть спостерігатися у перші кілька днів лікування. Симптоми дистонії включають спазм м'язів шиї, який іноді прогресує до стиснення у горлі, труднощів проковтування, труднощів дихання, протрузії язика. Дистонія виникає частіше та посилюється при збільшенні дози антипсихотичних засобів, у тому числі арипіпразолу. Підвищений ризик гострої дистонії виникає у чоловіків і пацієнтів молодшого віку.

*Пролактин.* Арипіпразол спричиняв зміну концентрації пролактину у сироватці крові (зменшення або збільшення) порівняно з початковою концентрацією.

*Лабораторні параметри.* Клінічно значущих відмінностей звичайних лабораторних показників і ліпідних параметрів у групах пацієнтів, які отримували арипіпразол і плацебо, не виявлено. Підвищення рівня КФК зазвичай тимчасове і безсимптомне, спостерігалось у 3,5 % пацієнтів, які застосовували арипіпразол, і у 2,0 % пацієнтів, які отримували плацебо.

#### Звітання 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.** 4 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3, 6 або 9 блістерів в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Медокемі ЛТД (Завод AZ)/Medochemie LTD (Factory AZ).

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

2 Міхаел Ераклеос Стріт, Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, Ажиос Атанасіос, Лімассол, 4101, Kипp/2 Michael Erakleous Street, Agios Athanassios Industrial Area, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.