

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АБІЗОЛ
(ABIZOL)

Склад:

діюча речовина: арипіпразол;

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

допоміжні речовини:

таблетки по 5 мг: маніт (Е 421), кросповідон, повідон, індигокармін лак (Е 132), магнію стеарат;

таблетки по 10 мг: маніт (Е 421), кросповідон, повідон, заліза оксид червоний (Е 172), магнію стеарат;

таблетки по 15 мг: маніт (Е 421), кросповідон, повідон, заліза оксид жовтий (Е 172), магнію стеарат;

таблетки по 30 мг: маніт (Е 421), кросповідон, повідон, заліза оксид червоний (Е 172), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: таблетки модифікованої прямокутної форми, блакитного кольору, з тисненням «5» з одного боку та лінією розлому з іншого; допускається наявність вкраплень;

таблетки по 10 мг: таблетки модифікованої прямокутної форми, рожевого кольору, з тисненням «10» з одного боку; допускається наявність вкраплень;

таблетки по 15 мг: круглі таблетки жовтого кольору з тисненням «15» з одного боку; допускається наявність вкраплень;

таблетки по 30 мг: круглі таблетки рожевого кольору з тисненням «30» з одного боку; допускається наявність вкраплень.

Фармакотерапевтична група.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Арипіпразол має високу афінність *in vitro* до D₂- і D₃-дофамінових рецепторів, 5HT_{1а}- і 5HT_{2а}-серотонінових рецепторів та помірну афінність до D₄-дофамінових, 5HT_{2с}- і 5HT₇-серотонінових рецепторів, α₁-адренорецепторів та H₁-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.

Фармакокінетика.

Активність препарату зумовлена дією 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. Встановлено, що головний метаболіт препарату у плазмі крові людини, дегідроарипіпразол, має таку ж афінність до D₂-дофамінових рецепторів, як і арипіпразол.

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.

При терапевтичній концентрації понад 99 % арипіпразолу зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбуміном. Арипіпразол піддається пресистемному метаболізму лише мінімально. Арипіпразол метаболізується у печінці трьома способами: дегідруванням, гідроксильованням та N-дезалкілюванням. За даними експериментів *in vitro*, дегідрування та гідроксильовання арипіпразолу відбувається під дією ферментів CYP3A4 і CYP2D6, а N-дезалкілювання каталізується ферментом CYP3A4. Арипіпразол є основним компонентом препарату в крові. У рівноважному стані площа під кривою «концентрація-час» (AUC) дегідроарипіпразолу у плазмі крові становить близько 39 % від AUC арипіпразолу.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Лікування шизофренії.

Лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів біполярного розладу I типу.

Профілактика нових маніакальних епізодів у пацієнтів, які вже перенесли ці епізоди та які піддавалися лікуванню арипіпразолом.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Арипіпразол потенційно може посилювати дію деяких антигіпертензивних лікарських засобів внаслідок блокади α_1 -адренорецепторів.

З огляду на основний вплив арипіпразолу на центральну нервову систему, слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні арипіпразолу з алкоголем або іншими лікарськими засобами, що впливають на центральну нервову систему.

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні арипіпразолу з лікарськими засобами, що спричиняють подовження інтервалу QT та порушення рівня електролітів.

Не виявлено значного впливу H_2 -блокатора гістамінових рецепторів фамотидину, що спричиняє значне пригнічення секреції соляної кислоти у шлунку, на фармакокінетику арипіпразолу.

Відомі різні шляхи метаболізму арипіпразолу, у тому числі з участю ферментів CYP2D6 і CYP3A4, але не ферментами CYP1A. Таким чином, для курців не потрібно змінювати дозу.

Хінідин та інші інгібітори CYP2D6

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

AUC та $C_{\max}$ дегідроарипіпразолу, активного метаболіту, знижується на 32 % та 47 %. Дозу арипіпразолу необхідно зменшити наполовину при одночасному застосуванні з хінідином. Інші інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин та пароксетин, можуть володіти подібною дією, тому може бути необхідним 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. Одночасне застосування потужних інгібіторів CYP3A4 може призводити до підвищеної концентрації у крові арипіпразолу. При одночасному застосуванні кетоконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 слід зважити потенційну користь та можливі ризики для пацієнта. При одночасному застосуванні кетоконазолу дозу арипіпразолу необхідно зменшити приблизно наполовину рекомендованої дози. При застосуванні інших потужних інгібіторів CYP3A4, таких як ітраконазол або інгібітори ВІЛ протеаз, очікуються подібні ефекти та зниження дози. Після припинення застосування інгібіторів CYP2D6 чи CYP3A4 дозу арипіпразолу необхідно підвищити до первинного рівня. При одночасному застосуванні слабких інгібіторів CYP3A4 (наприклад дилтіазему, есциталопраму) чи CYP2D6 можна очікувати помірного підвищення концентрації арипіпразолу.

Карбамазепін та інші індуктори CYP3A4

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} та AUC його активного метаболіту дегідроарипіпразолу відповідно. Дозу арипіпразолу необхідно збільшити у 2 рази при одночасному застосуванні з карбамазепіном. Можна чекати аналогічної дії при взаємодії з іншими потужними індукторами CYP3A4 (такими як рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренц, невірапін, звіробій). Після припинення застосування потужних індукторів CYP3A4 дозу арипіпразолу необхідно зменшити до рекомендованої дози.

Вальпроат та літії

При одночасному прийомі вальпроату або літію та арипіпразолу не відзначалося клінічно значущого впливу на концентрацію арипіпразолу.

Серотоніновий синдром

У пацієнтів, які приймають арипіпразол, повідомляли про серотоніновий синдром, особливо при одночасному прийомі серотонінергічних лікарських засобів, таких як інгібітори зворотного захоплення серотоніну/інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну або лікарські засоби, що підвищують концентрацію арипіпразолу.

Вплив арипіпразолу на інші лікарські засоби

При прийомі 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 змінював метаболізм з участю ферменту CYP1A2 *in vitro*. Малоймовірний клінічно значущий вплив арипіпразолу на лікарські засоби, що метаболізуються з 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.

Особливості застосування.

При лікуванні антипсихотичними препаратами клінічне покращення може відзначатися протягом періоду від кількох днів до кількох тижнів. Протягом даного періоду необхідно ретельно спостерігати за цими пацієнтами.

Суїцид.

У деяких випадках одразу ж після застосування чи при зміні нейролептиків, включаючи арипіпразол, відзначалася суїцидальна поведінка, характерна для психічних захворювань, та зміни настрою. При застосуванні нейролептиків пацієнтам з високим ризиком виникнення суїцидів необхідний ретельний медичний нагляд. Дані досліджень показали відсутність підвищеного ризику виникнення суїцидів при застосуванні арипіпразолу порівняно з іншими нейролептиками у дорослих пацієнтів з шизофренією або біполярними розладами.

Серцево-судинні розлади.

Арипіпразол необхідно 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 злоякісну гіпертензію. При застосуванні нейролептиків повідомляли про випадки тромбоемболії венозних судин. Перед застосуванням та під час застосування нейролептиків необхідно визначити можливі фактори виникнення тромбоемболії венозних судин та вжити відповідних запобіжних заходів.

Порушення провідності.

У ході досліджень арипіпразолу відзначалися випадки подовження інтервалу QT порівняно з плацебо. Арипіпразол, як і інші нейролептики, необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі подовження інтервалу QT.

Пізня дискінезія.

Ризик розвитку пізньої дискінезії зростає у міру збільшення тривалості терапії нейролептиками, тому з появою симптомів пізньої дискінезії при застосуванні арипіпразолу слід зменшити його дозу або відмінити терапію. Після відміни терапії ці симптоми можуть тимчасово посилитися або навіть з'явитися після припинення застосування.

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).

При лікуванні нейролептиками, у тому числі арипіпразолом, описаний загрозливий для життя симптомокомплекс, відомий під назвою злоякісний нейролептичний синдром. 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 виникають збільшення активності креатинфосфокінази, міоглобінурія (рабдоміоліз) і гостра ниркова недостатність. У разі виникнення симптомів ЗНС або нез'ясованої гарячки всі нейролептики, у тому числі арипіпразол, слід відмінити.

Судоми.

У клінічних дослідженнях арипіпразолу нечасто повідомляли про випадки судом. Таким чином, арипіпразол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю судом в анамнезі або при станах, пов'язаних з виникненням судом.

Пацієнти літнього віку із психозами при деменції.

Підвищення ризику летального наслідку.

У клінічних дослідженнях арипіпразолу у пацієнтів літнього віку з хворобою Альцгеймера (середній вік 82 роки) відзначався підвищений ризик летального наслідку порівняно з плацебо. Рівень летальності становив при прийомі арипіпразолу 3,5 % порівняно з 1,7 % при прийомі плацебо. Хоча були різні причини летального наслідку: або серцево-судинні захворювання (наприклад серцева недостатність, раптова серцева смерть), або інфекції (наприклад пневмонія).

Цереброваскулярні побічні реакції.

Повідомляли про цереброваскулярні побічні реакції (такі як інсульт, транзиторні ішемічні атаки), включаючи летальні випадки (середній вік 84 роки, від 78 до 88 років). Загалом в 1,3 % пацієнтів, які отримували арипіпразол, повідомлялося про 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 відзначався зв'язок з прийомом арипіпразолу та виникненням цереброваскулярних побічних реакцій.

Арипіпразол не показаний для лікування психозів при деменції.

Гіперглікемія і цукровий діабет.

Гіперглікемія, у деяких випадках виражена і пов'язана із застосуванням кетоацидозу, що може призвести до гіперосмолярної коми і навіть до летального наслідку, була відзначена у пацієнтів, які приймали атипіві нейрорептики, включаючи арипіпразол. Хоча зв'язок між прийомом атипівіх нейрорептивів та порушеннями гіперглікемічного типу залишається нез'ясованим, хворим, у яких виявлений цукровий діабет, слід регулярно визначати рівень глюкози у крові при прийомі атипівіх нейрорептивів. Пацієнтам з факторами ризику виникнення цукрового діабету (ожиріння, наявність цукрового діабету в родині) при прийомі атипівіх нейрорептивів слід визначати рівень глюкози у крові на початку курсу і періодично у процесі прийому препарату. За всіма пацієнтами, які приймають атипіві нейрорептики, необхідне постійне спостереження щодо розвитку симптомів гіперглікемії, включаючи посилену спрагу, прискорене сечовипускання, поліфагію, слабкість.

Гіперчутливість.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, можливі реакції гіперчутливості/алергічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»).

Збільшення маси тіла.

У пацієнтів з шизофренією або маніакальними епізодами біполярного розладу часто відзначається збільшення маси тіла внаслідок супутньої патології, застосування інших

нейролептиків, що спричиняють збільшення маси тіла, малокерованого способу життя, що може призвести до тяжких ускладнень.

У ході досліджень у пацієнтів, які приймали арипіпразол, відзначається збільшення маси тіла. У даних пацієнтів існують значні фактори ризику, такі як наявність в анамнезі цукрового діабету, захворювань щитовидної залози чи аденоми гіпофіза.

У дослідженнях з участю пацієнтів підліткового віку з біполярною манією було відзначено підвищення маси тіла на тлі лікування арипіпразолом через 4 тижні терапії. Необхідно контролювати масу тіла у підлітків з біполярною манією. При значному збільшенні маси тіла необхідно вирішити питання щодо можливого зниження дози.

Дисфагія.

При застосуванні нейролептиків, включаючи арипіпразол, можливі порушення моторики стравоходу та аспірація. Арипіпразол, як і інші нейролептики, 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 повідомляли 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 повідомляли 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 з супутнім синдромом дефіциту уваги та гіперактивності.

Незважаючи на високу частоту наявності супутнього синдрому дефіциту уваги і гіперактивності при біполярних розладах, існують обмежені дані з безпеки одночасного застосування арипіпразолу та стимуляторів, тому слід з обережністю застосовувати препарат Абізол.

Падіння.

Арипіпразол може спричиняти 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 літнього віку або ослаблених пацієнтів; див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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, які застосовують арипіпразол, слід порадитися з лікарем у разі настання вагітності або планування вагітності. Через недостатність даних з безпеки у період вагітності препарат можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. При прийомі нейролептиків, включаючи арипіпразол, протягом III триместру вагітності можливий ризик виникнення побічних реакцій у новонароджених, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни різної тяжкості та тривалості. Повідомляли про ажитацію, артеріальну гіпертензію або гіпотензію, 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 дорослим внутрішньо.

Шизофренія. Рекомендована початкова доза препарату становить 10 або 15 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Підтримувальна доза становить 15 мг на добу. Ефективна доза препарату – 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 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 з порушеннями функції печінки від середнього до помірного ступеня коригування дози не потрібне. 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 потрібне.

Пацієнти літнього віку.

Ефективність арипіпразолу при лікуванні шизофренії та біполярного розладу I ступеня у пацієнтів віком від 65 років не вивчали.

Коригування дози при взаємодії.

При супутньому застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 з арипіпразолом дозу останнього слід зменшувати. При застосуванні інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 при комбінованій терапії 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 слід зменшити до рекомендованої дози.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування арипіпразолу дітям віком до 18 років не вивчали.

Передозування.

Були повідомлення про випадкове або навмисне передозування арипіпразолу з одноразовим прийомом до 1260 мг, що не супроводжувалися летальним наслідком. Потенційні медично важливі симптоми включали летаргію, підвищення артеріального тиску, сонливість, тахікардію, нудоту, блювання та діарею. Крім того, описано випадки передозування арипіпразолу у дітей (прийом до 195 мг), що не супроводжувалися летальним наслідком. До потенційно небезпечних симптомів передозування належать сонливість, мінуща втрата свідомості та екстрапірамідні розлади.

Лікування: при передозуванні потрібна підтримуюча терапія, забезпечення адекватної прохідності дихальних шляхів, оксигенація, ефективна вентиляція легень і симптоматичне лікування. Слід враховувати медикаментозні реакції. 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 тривалість перебування та рівень $C_{\max}$ у крові арипіпразолу на 51 % і 41 % відповідно, що дає змогу рекомендувати його застосування при передозуванні.

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

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли у 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		Гіперпролактинемія	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 легеневу 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			Пріапизм
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 аспартатаміно-трансферази (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 %) порівняно 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 порівняно 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 минуще 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 нижчезказаних реакцій, які частіше спостерігалися у підлітків, які отримували арипіпразол, ніж у дорослих (частіше, ніж плацебо).

Дуже часто повідомляли 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 подвійному сліпому плацебоконтрольованому клінічному дослідженні, також був аналогічним, за винятком таких побічних реакцій, які виникали 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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 з 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 становило 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 порівняно 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 (< 2нг/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 при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, №299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.

