ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АБІЗОЛ ІЗІТАБ

(ABIZOL EASYTAB)

Склад:

діюча речовина: aripiprazol;

1 таблетка містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг;

допоміжні речовини: кальцію силікат, маніт (Е 421), маніт DC (Е 421), кросповідон XL-10, кросповідон CL, кремнію діоксид колоїдний безводний, аспартам (Е 951), калію ацесульфам, кислота винна, заліза оксид жовтий (Е 172) (для дози 15 мг), заліза оксид червоний (Е 172) (для дози 10 мг), магнію стеарат, смакова добавка Вишня, целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: круглі таблетки рожевого кольору з тисненням «10» з одного боку;

таблетки по 15 мг: круглі таблетки жовтого кольору з тисненням «15» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Психолептичні засоби. Антипсихотичні засоби. Інші нейролептики.

Код АТХ N05A X12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Терапевтична дія арипіпразолу в лікуванні шизофренії та біполярного розладу типу I обумовлена сполученням часткового агонізму щодо рецепторів дофаміну D_2 і серотоніну 5-HT_{1a}, а також антагонізму щодо рецепторів серотоніну 5-HT_{2a}. Відомо, що арипіпразол виявляв

антагоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіперактивності та агоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіпоактивності. Арипіпразол має високу афінність зв'язування *in vitro* щодо рецепторів дофаміну D_2 і D_3, рецепторів серотоніну 5-HT_{1a} і 5-HT_{2a}, а також помірну афінність щодо рецепторів дофаміну D_4, серотоніну 5-HT_{2c} і 5-HT_7, адренергічних рецепторів α_1 і рецепторів гістаміну H_1. Арипіпразол також має помірну афінність відносно серотонінових рецепторів і не має помітної афінності відносно мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, крім підтипів дофаміну і серотоніну, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу.

Арипіпразол, який застосовували здоровим особам у дозі від 0,5 до 30 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, залежно від дози знижував зв'язування ^{11}C-раклоприду, ліганда рецептора D2/D3, для виявлення хвостатого ядра та лушпини за допомогою позитронно-емісійної томографії.

Клінічна ефективність та безпека

Шизофренія

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

Збільшення маси тіла

Встановлено, що арипіпразол не спричиняє клінічно значущого збільшення маси тіла.

Показники ліпідів

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

Пролактин

Рівні пролактину оцінювали у всіх випробуваннях всіх доз арипіпразолу (n = 28242). Частота гіперпролактинемії або підвищення рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які отримували арипіпразол (0,3 %), була подібною до частоти у групі плацебо (0,2 %). У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середній час до початку захворювання становив

42 дні, а середня тривалість — 34 дні.

Частота гіпопролактинемії або зниження рівня пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які отримували арипіпразол, становила 0,4 % порівняно з 0,02 % у пацієнтів, які отримували плацебо. У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середній час до початку становив 30 днів, а середня тривалість — 194 дні.

Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі I типу

Арипіпразол продемонстрував кращу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні

маніакальних симптомів понад 3 тижні.

Пацієнти дитячого віку

Шизофренія у підлітків

У підлітків віком 13–17 років, хворих на шизофренію, які мали позитивні або негативні симптоми, застосування арипіпразолу було пов’язане зі статистично кращими поліпшеннями психотичних симптомів порівняно з плацебо.

Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі у дітей та підлітків

Найбільш поширеними побічними ефектами, які з’явилися під час лікування серед пацієнтів, які отримували таблетки по 30 мг, були: екстрапірамідний розлад (28,3 %), сонливість (27,3 %), головний біль (23,2 %) та нудота (14,1 %). Середнє збільшення маси тіла за 30 тижнів лікування становило 2,9 кг порівняно з 0,98 кг у пацієнтів, які лікувалися плацебо.

Дратівливість, спричинена аутичним розладом, у пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

За результатами досліджень встановлено, що арипіпразол виявив статистично більшу ефективність порівняно з плацебо.

Судоми, спричинені розладом Туретта, у пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

Клінічна значущість результатів ефективності лікування арипіпразолом у дітей із синдромом Туретта не була встановлена з огляду на масштаби ефекту лікування порівняно зі значним ефектом плацебо та на неясні ефекти щодо психосоціального функціонування. Немає довгострокових даних щодо ефективності та безпеки арипіпразолу в цьому розладі, хід якого коливається.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Арипіпразол добре всмоктується, причому його максимальна концентрація в 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 в тканинах організму. Об’єм розподілу становить 4,9 л/кг, що вказує на великий екстраваскулярний розподіл. При введенні в терапевтичних дозах арипіпразол і дегідроарипіпразол більше ніж на 99 % зв’язуються з білками сироватки крові, переважно з альбуміном.

Біотрансформація. Арипіпразол значною мірою метаболізується в печінці, в основному шляхом дегідрогенізації, гідроксилювання та N-деалкілування. Відповідно до даних досліджень *in vitro* ферменти CYP3A4 і CYP2D6 відповідають за дегідрогенізацію і гідроксилювання арипіпразолу, а N-деалкілування каталізується CYP3A4. Арипіпразол є основною речовиною лікарського засобу, що знаходиться в системному кровотоці. У рівноважному стані

дегідроарипіпразол – його активний метаболіт – становить близько 40 % величини AUC арипіпразолу в плазмі.

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 прийому ^{14}C-міченого арипіпразолу приблизно 27 % виводилося із сечею і приблизно 60 % – із калом. Менше 1 % арипіпразолу в незміненому вигляді виводилося із сечею, приблизно 18 % незміненого арипіпразолу – з калом.

Діти

Фармакокінетичні властивості арипіпразолу та гідроарипіпразолу у пацієнтів віком від 10 до 17 років були схожі на такі у дорослих, якщо враховувати масу тіла.

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у фармакокінетичних властивостях арипіпразолу між здоровими пацієнтами літнього віку і дітьми, немає жодного помітного впливу віку на фармакокінетику у хворих на шизофренію.

Стать. Не виявлено відмінностей у фармакокінетичних властивостях арипіпразолу між здоровими представниками жіночої і чоловічої статі, немає жодного помітного впливу статі на фармакокінетику у хворих на шизофренію.

Куріння. Оцінка груп пацієнтів не виявила жодних доказів клінічно значущих наслідків впливу паління на фармакокінетичні властивості арипіпразолу.

Раса. Оцінка груп пацієнтів не виявила жодних доказів клінічно значущих наслідків впливу раси на фармакокінетичні властивості арипіпразолу.

Порушення функції нирок. Фармакокінетичні характеристики арипіпразолу та гідроарипіпразолу виявилися подібними у хворих з гострою хворобою нирок, порівняно з молодими здоровими особами.

Порушення функції печінки. Клінічне дослідження у пацієнтів з різними ступенями цирозу печінки (класи А, В та С за класифікацією Чайлда-П’ю) не виявило значного впливу печінкової недостатності на фармакокінетику арипіпразолу та гідроарипіпразолу, однак дослідження проводили лише на 3 пацієнтах із цирозом печінки класу С, що недостатньо для висновків.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат показаний для лікування шизофренії у дорослих та підлітків віком від 15 років.

Препарат показаний 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 відповідали на лікування арипіпразолом.

Препарат можна застосовувати дітям віком від 13 років для лікування маніакальних епізодів біполярного розладу I типу середнього та тяжкого ступеня тяжкості при тривалості лікування до 12 тижнів.

Протипоказання.

Гіперчутливість 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 застосуванні арипіпразолу з алкоголем або іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС, у зв'язку з можливими перехресними небажаними ефектами, такими як седативна дія (див. розділ «Побічні реакції).

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

Хінідин та інші інгібітори CYP2D6.

Під час клінічних досліджень повідомлялося, що у здорових добровольців потужний інгібітор CYP2D6 (хінідин) підвищував AUC арипіпразолу на 107 %, тоді як показник C_{max} залишався незміненим. AUC і C_{max} дегідроарипіпразолу, активного метаболіту, 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, виявляють аналогічний вплив, тому зниження дози в разі їх застосування має бути таким же.

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 рекомендовану дозу арипіпразолу необхідно зменшити приблизно наполовину. При застосуванні інших потужних інгібіторів CYP3A4, таких як ітраконазол або інгібітори ВІЛ-протеаз, очікуються подібні ефекти, тому також потрібне зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Після припинення застосування інгібіторів CYP2D6 чи CYP3A4 дозу арипіпразолу необхідно підвищити до початкового рівня. При одночасному застосуванні слабких інгібіторів CYP3A4 (наприклад дилтіазем) чи CYP2D6 (наприклад есциталопрам) можна очікувати помірного підвищення концентрації арипіпразолу.

Карбамазепін та інші інгібітори CYP3A4.

Після одночасного застосування з карбамазепіном, потужним індуктором CYP3A4, показники C_{max} та AUC арипіпразолу були відповідно на 68 % та 73 % нижче, порівняно з такими при монотерапії арипіпразолом (30 мг). Аналогічно, показники C_{max} та AUC після одночасного застосування дегідроарипіпразолу з карбамазепіном були на 69 % та 71 % нижче, ніж при монотерапії арипіпразолом.

Дозу арипіпразолу потрібно подвоїти у разі його одночасного прийому з карбамазепіном. Інші потужні індуктори CYP3A4 (такі як 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 знизити до рекомендованої.

Вальпроат та літій.

У разі одночасного прийому вальпроату або літію з арипіпразолом не було відмічено клінічно значущих змін концентрації арипіпразолу, тому корекція дози не потрібна.

Потенційний вплив арипіпразолу на дію інших лікарських засобів.

В клінічних дослідженнях арипіпразол у дозі 10−30 мг/добу не спричиняв клінічно важливих лікарських взаємодій, опосередкованих ферментами CYP2D6 (співвідношення декстрометорфану/3-метоксиморфіну), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) і CYP3A4 (декстрометорфан). Крім того, не було показано, що арипіпразол і дегідроарипіпразол впливають на CYP1A2-опосередкований метаболізм *in vitro*. Таким чином, малоймовірно, що арипіпразол чинить клінічно значущий вплив на речовини, що метаболізуються цим ферментом.

У разі одночасного прийому арипіпразолу з вальпроатом, літієм або ламотриджином не було відмічено клінічно значущих змін концентрацій вальпроату, літію або ламотриджину.

Серотоніновий синдром.

У пацієнтів, які приймали арипіпразол, спостерігалися випадки серотонінового синдрома; особливо у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними препаратами, такими як СІЗЗС (селективний інгібітор зворотного захоплення

серотоніну/селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну), або з препаратами, які підвищують концентрацію арипіпразолу (див. розділ «Побічні реакції»).

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 розладами і порушеннями настрою та в деяких випадках спостерігалася невдовзі після початку застосування антипсихотичних лікарських засобів, включаючи арипіпразол (див. розділ «Побічні реакції»). Антипсихотичне лікування має супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, які належать до групи підвищеного ризику.

Серцево-судинні розлади. Арипіпразол необхідно з обережністю застосовувати 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 (зневоднювання, гіповолемії і прийому гіпотензивних препаратів) чи гіпертензії, включаючи загострення або злоякісну гіпертензію. При застосуванні нейролептиків повідомлялося про випадки тромбоемболії венозних судин. Перед застосування та під час застосування нейролептиків необхідно визначити можливі фактори виникнення тромбоемболії венозних судин та прийняти відповідні превентивні міри.

Подовження інтервалу QT. У клінічних дослідженнях арипіпразолу порівняно з плацебо відмічалися випадки подовження інтервалу QT. Арипіпразол, як і інші нейролептики, необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам із наявністю в анамнезі подовження інтервалу QT (див. розділ «Побічні реакції»).

Пізня дискінезія. У клінічних дослідженнях арипіпразолу, які тривали протягом періоду до одного року, нечасто повідомляли про симптоми пізньої дискінезії. У разі появи симптомів пізньої дискінезії при застосуванні лікарського засобу слід зменшити дозу препарату або відмінити його (див. розділ «Побічні реакції»). Після відміни терапії ці симптоми можуть тимчасово посилитися або навіть з’явитися після припинення застосування.

Інші екстрапірамідні симптоми. У клінічних дослідженнях арипіпразолу у дітей відмічались акатизія і паркінсонізм. Якщо виникають прояви або симптоми інших екстрапірамідних розладів у пацієнтів, які приймають арипіпразол, слід зменшити дозу препарату та ретельно спостерігати за клінічним станом пацієнтів.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС). ЗНС являє собою комплекс симптомів, пов’язаних із 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 креатинкінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Проте спостерігалися й окремі випадки підвищення рівня креатинкінази і рабдоміолізу, не обов'язково пов'язані з ЗНС. У разі появи у пацієнта симптомів ЗНС або нез'ясованої дуже високої температури тіла без додаткових клінічних проявів ЗНС прийом усіх нейролептичних лікарських засобів, у тому числі арипіпразолу, необхідно припинити.

Судоми. У клінічних дослідженнях арипіпразолу нечасто повідомлялося про випадки судом. Таким чином, арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявністю судом в анамнезі чи при станах, пов'язаних із виникненням судом (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку із психозом на тлі деменції.

Підвищена смертність. У клінічних дослідженнях арипіпразолу у пацієнтів літнього віку із хворобою Альцгеймера (середній вік − 82 роки) відмічався підвищений ризик летального наслідку порівняно з плацебо. Рівень смертності становив при прийомі арипіпразолу 3,5 % порівняно з 1,7 % при прийомі плацебо, хоча були різні причини смерті: серцево-судинні захворювання (наприклад, серцева недостатність, раптова смерть), інфекції (наприклад, пневмонія) (див. розділ «Побічні реакції»).

Небажані реакції цереброваскулярного характеру. У деяких клінічних дослідженнях повідомлялося про серцево-судинні побічні реакції (наприклад, 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 серцево-судинні побічні реакції порівняно з 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Ця відмінність не являється статистично значною. Крім того, в одному з цих досліджень із застосуванням фіксованої дози відмічався зв'язок з прийомом арипіпразолу та виникненням цереброваскулярних побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Арипіпразол не показаний для лікування психозів при 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 атипові нейролептики, у тому числі арипіпразол. Фактори ризику тяжких ускладнень включають ожиріння і наявність діабету в сімейному анамнезі. У клінічних дослідженнях арипіпразол не показав значущих відмінностей у частоті захворювань, пов'язаних із гіперглікемією (включаючи діабет) або в патологічних лабораторних показниках глікемії порівняно з плацебо. Відсутня точна порівняльна оцінка ризиків небажаних реакцій, пов'язаних із гіперглікемією, у пацієнтів, які приймали арипіпразол та інші атипові нейролептики. Необхідно ретельно наглядати за станом пацієнтів, які приймають будь-які нейролептики, включаючи арипіпразол, фіксуючи симптоми гіперглікемії (такі як полідипсія, поліурія, поліфагія і слабкість), а стан пацієнтів із цукровим діабетом або факторами ризику розвитку цукрового діабету необхідно регулярно контролювати щодо підвищення рівня глюкози (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіперчутливість. Як і у разі застосування інших лікарських засобів, при застосування арипіпразолу можуть розвиватися реакції гіперчутливості, які проявляються симптомами алергії (див. розділ «Побічні реакції»).

Збільшення маси тіла. У пацієнтів із шизофренією або маніакальними епізодами

біполярного розладу часто відмічається збільшення маси тіла внаслідок супутньої патології, застосування інших нейролептиків, що спричиняють збільшення маси тіла, способу життя, і може призвести до тяжких ускладнень. У післяреєстраційному періоді у пацієнтів, які приймали арипіпразол, відмічалося збільшення маси тіла. В даних пацієнтів існують значні фактори ризику, такі, як наявність в анамнезі цукрового діабету, захворювань щитовидної залози чи аденоми гіпофіза. У клінічних дослідженнях арипіпразолу в дорослих не відмічалося клінічно значущого збільшення маси тіла (див. розділ «Фармакологічні властивості»). В клінічних дослідженнях арипіпразолу в підлітків з маніакальними епізодами біполярного розладу через 4 тижні лікування відмічалося збільшення маси тіла, пов'язаного з прийомом арипіпразолу. У підлітків з маніакальними епізодами біполярного розладу необхідно контролювати масу тіла. При значному збільшенні маси тіла необхідно вирішити питання щодо можливого зменшення дози (див. розділ «Побічні реакції»).

Дисфагія. Нейролептики, включаючи арипіпразол, можуть спричиняти порушення моторики стравоходу та аспірацію, тому арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком аспіраційної пневмонії.

Патологічна схильність до азартних ігор та інші розлади імпульсного контролю.

Пацієнти можуть відчувати посилення випадків патологічної схильності, особливо до азартних ігор, і нездатність контролювати ці напади під час прийому арипіпразолу. Також повідомлялося 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 арипіпразолом. Слід зазначити, що симптоми імпульсного контролю можуть бути пов'язані з основним розладом, однак іноді повідомлялося 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 розвинуться такі схильності під час прийому арипіпразолу, необхідно вирішити питання про зменшення дози або припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Падіння. Арипіпразол може спричинити 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; див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Адекватні контрольовані дослідження арипіпразолу за участю вагітних жінок не проводилися. Повідомлялося про вроджені аномалії, проте причинно-наслідкового зв’язку з прийомом арипіпразолу 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 у період вагітності його 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 небажані реакції, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або синдром відміни, які можуть бути різними за тяжкістю і тривалістю. Відомо про випадки збудження, підвищення або зниження м’язового тонусу, тремору, сонливості, розладів дихання або проблем з годуванням. Отже, необхідно ретельно наглядати за станом таких новонароджених.

Період годування груддю.

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

Фертильність.

Згідно даних по дослідженню репродуктивної токсичності арипіпразол не впливає на фертильність.

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

Арипіпразол має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами у зв’язку з потенційним впливом на нервову систему та органи зору та проявом побічних реакцій, таких як седація, сонливість, непритомність, розмитість зору, диплопія (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Шизофренія. Рекомендована початкова доза препарату становить 10 або 15 мг/добу, а підтримуюча доза – 15 мг/добу. Цю дозу приймають 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Препарат 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 становить 15 мг. Цю дозу приймають 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Препарат можна призначати як монотерапію або у складі комбінованого лікування (див. розділ «Фармакологічні властивості»). 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 пацієнтам, які приймали арипіпразол як монотерапію або у складі комбінованого лікування, слід продовжувати прийом препарату в тій самій дозі. З огляду на клінічний стан пацієнта можлива корекція добової дози, у тому числі її зниження.

Діти.

Шизофренія у підлітків віком від 15 років. Рекомендована початкова доза препарату становить 10 мг на добу, приймати 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Лікування слід розпочинати з 2 мг (з використанням Абізол, розчин оральний 1 мг/мл) протягом 2 днів, титрувати до 5 мг протягом 2 додаткових днів, щоб досягти рекомендованої добової дози 10 мг. За необхідності наступні збільшення дози слід вводити з кроком 5 мг, не перевищуючи максимальної добової дози 30 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікарський засіб Абізол ефективний у діапазоні доз від 10 мг на добу до 30 мг на добу. Підвищена ефективність у дозах, що перевищують добову дозу 10 мг, не була продемонстрована, хоча окремі пацієнти можуть отримати користь від більшої дози.

Лікарський засіб Абізол не рекомендується застосовувати пацієнтам із шизофренією віком до 15 років через недостатність даних про безпеку та ефективність (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу у підлітків віком від 13 років. Рекомендована доза препарату становить 10 мг на добу за схемою 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Лікування слід розпочинати з 2 мг (з використанням Абізол, розчин оральний 1 мг/мл) протягом 2 днів, титрувати до 5 мг протягом 2 додаткових днів, щоб досягти рекомендованої добової дози 10 мг. Тривалість лікування повинна бути мінімально необхідною для контролю симптомів і не повинна перевищувати 12 тижнів. Підвищена ефективність при дозах, що перевищують добову дозу 10 мг, не була продемонстрована, а добова доза 30 мг асоціюється зі значно вищою частотою значних побічних реакцій, включаючи події, пов'язані з екстрапірамідними симптомами, сонливість, втому та збільшення маси тіла (див. розділ «Побічні реакції»). Тому дози, що перевищують 10 мг на добу, слід застосовувати лише у виняткових випадках та під ретельним клінічним контролем (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»). Молодші пацієнти мають підвищений ризик виникнення побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням арипіпразолу. Тому лікарський засіб Абізол не рекомендується застосовувати пацієнтам віком до 13 років (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

Роздратованість, пов'язана з аутизмом. Безпека та ефективність арипіпразолу у дітей та підлітків віком до 18 років дотепер не встановлені. Наявних даних недостатньо для рекомендацій щодо дозування (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Тикопобідні посмикування м`язів, що пов'язані із синдромом Туретта. Безпека та ефективність застосування арипіпразолу дітям та підліткам віком від 6 до 18 років ще не встановлені. Наявних дотепер даних недостатньо для рекомендацій щодо дозування

(див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти із порушеннями функції печінки. Пацієнтам зі слабким 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 слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

Пацієнти літнього віку. Ефективність препарату 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать. Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Куріння. З огляду на шлях метаболізму арипіпразолу, курцям корекція дози не потрібна (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Корекція дози у зв'язку із взаємодіями. 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 слід підвищити (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі одночасного введення потужних індукторів CYP3A4 з арипіпразолом дозу арипіпразолу слід підвищити. Якщо зі схеми комбінованого лікування виключається індуктор CYP3A4, дозу арипіпразолу слід знизити до рекомендованої (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування

Препарат призначений для перорального застосування.

Таблетку слід покласти в рот на язик, де вона швидко диспергується в слині. Таблетку можна приймати з рідиною або без неї. Видалити таблетку з ротової порожнини непошкодженою важко. Оскільки таблетка є крихкою, її слід приймати негайно після відкриття блістера Як альтернатива, таблетку можна диспергувати у воді та випити отриману суспензію.

Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, можуть бути використані в якості альтернативи іншої лікарської форми препарату для пацієнтів, які мають труднощі з ковтанням (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти.

Лікарський засіб призначати для лікування шизофренії у підлітків віком від 15 років та лікування середнього та тяжкого ступеня тяжкості маніакальних епізодів біполярного розладу I типу у підлітків від 13 років протягом 12 тижнів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Лікування слід розпочинати з дози 2 мг, використовуючи Абізол, розчин оральний 1 мг/мл.

Передозування.

Ознаки та симптоми

У дорослих пацієнтів описано випадки навмисного або випадкового гострого передозування арипіпразолом у дозах до 1260 мг без подальшого летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були летаргія, підвищений артеріальний тиск, сонливість, тахікардія, нудота, блювання і діарея. Окрім цього, були отримані дані про випадкове передозування виключно 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

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, малоймовірно, щоб гемодіаліз міг бути корисним у лікуванні передозування, оскільки арипіпразол у значній мірі зв’язується з білками плазми.

Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки.

Найчастішими побічними реакціями були акатизія і нудота. Кожен із зазначених симптомів виникав більш ніж у 3 % пацієнтів, які приймали арипіпразол перорально.

Перелік побічних реакцій.

У таблиці нижче наведено побічні явища, які спостерігалися під час клінічних випробувань та під час післяреєстраційного застосування арипіпразолу.

Усі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто (≥1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), поодинокі (≥ 1/10000 – < 1/1000), рідкісні (< 1/10000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними). У рамках кожної групи частоти побічні реакції приведено у порядку зменшення проявів.

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

	Часті	Нечасті	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, зниження рівня пролактину у крові	діабетична гіперосмолярна кома, діабетичний кетоацидоз
З боку обміну речовин і харчування	цукровий діабет	гіперглікемія	гіпонатріємія, анорексія,
З боку психіки	безсоння, збудження, неспокій	депресія, гіперсексуальність	спроба самогубства, суїцидальне мислення та скоєння самогубства (див. розділ «Особливості застосування»), патологічна пристрасть до азартних ігор, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, непереборний потяг до покупок, поріоманія, агресія, ажитація, 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, світлобоязнь	окулогірний криз

З боку серцево-судинної системи		тахікардія	раптова 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, блювання, надмірне слиновиділення		панкреатит, дисфагія, діарея, дискомфорт у животі, шлунку
З боку печінки і жовчовивідних шляхів			печінкова недостатність, гепатит, жовтяниця
З боку шкіри і підшкірних тканин			висипання, реакції фоточутливості, алопеція, посилене потовиділення, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)
З боку скелетно-м’язової та сполучної тканин			рабдоміоліз, міалгія, ригідність м’язів
З боку нирок і сечовивідних шляхів			нетримання сечі, затримка сечовипускання
Вагітність, післяпологовий і перинатальний стан			синдром відміни препарату в новонароджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
З боку статевих органів та молочних залоз			пріапізм
Ускладнення загального характеру	втома		порушення температурної регуляції (наприклад, гіпотермія, гіпертермія), біль у грудях, периферичний набряк

Лабораторні дослідження			збільшення маси тіла, зниження маси тіла, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня лужної фосфатази, подовження інтервалу QT, підвищення рівня глюкози крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, коливання рівня глюкози крові, підвищення рівня креатинфосфокінази

Опис окремих побічних реакцій

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 (25,8 %) порівняно з пацієнтами, які отримували галоперидол (57,3 %). У тривалому 26-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні частота ЕПС була 19 % серед пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, та 13,1 % серед 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, що іноді прогресують до

напруження 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лабораторні параметри

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

Пацієнти дитячого віку

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 нижченаведених реакцій, що частіше спостерігалися у підлітків, ніж у дорослих, які отримували арипіпразол (частіше, ніж плацебо). До таких реакцій 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 плацебоконтрольованому дослідженні.

Профіль безпеки, визначений у довгостроковому подвійно 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.

В об’єднаній групі підлітків із шизофренією у віці 13–17 років при 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 з участю підлітків (віком 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 (≥ 1/10) — сонливість (23,0 %), екстрапірамідні розлади (18,4 %), акатизія (16,0 %) та втома (11,8 %); часто

(≥ 1/100, <1/10) — біль у верхній частині живота, підвищене 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 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 статевого потягу (гіперсексуальність), схильність до компульсивних покупок і компульсивного переїдання (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в 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.