

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.04.2018 № 803
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16654/01/01
UA/16654/01/02
UA/16654/01/03
UA/16654/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФРЕЙМ®
(FREYM)

Склад:

діюча речовина: арипіпразол;

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

допоміжні речовини:

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

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

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

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

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби (нейролептики).

Код АТХ N05A X12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Терапевтична дія арипіпразолу при шизофренії зумовлена поєднанням часткової агоністичної активності відносно D₂-дофамінових і 5HT_{1a}-серотонінових рецепторів і антагоністичної активності відносно 5HT₂-серотонінових рецепторів.

Арипіпразол має високу афінність *in vitro* до D₂- і D₃-дофамінових рецепторів, 5HT_{1a}- і 5HT_{2a}-серотонінових рецепторів та помірну афінність до D₄-дофамінових, 5HT_{2c}- 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 діючою речовиною – арипіпразолом. Середній період напіввиведення арипіпразолу становить приблизно 75 годин. Рівноважна концентрація досягається через 14 днів. Кумуляція препарату при багаторазовому прийомі передбачувана. Показники фармакокінетики арипіпразолу у рівноважному стані пропорційні дозі. Не відзначено добових коливань розподілу арипіпразолу і його метаболіту дегідроарипіпразолу.

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, гідроксилуванням та N-дезалкілуванням. За даними експериментів *in vitro*, дегідрування та гідроксилування арипіпразолу відбувається під дією ферментів CYP3A4 і CYP2D6, а N-дезалкілування каталізується ферментом CYP3A4. Арипіпразол є основним компонентом препарату в крові. У рівноважному стані площа під кривою «концентрація–час» (AUC) дегідроарипіпразолу у плазмі крові становить близько 39 % від AUC арипіпразолу.

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

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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

Вплив лікарських засобів на арипіпразол

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 ферментів 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 максимальна концентрація (C_{\max}) залишається незмінною.

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

Кетоконазол та інші інгібітори CYP3A4

У ході досліджень виявлено, що потужні інгібітори CYP3A4 (кетоконазол) підвищували AUC та C_{\max} арипіпразолу на 63 % та 37 % відповідно. AUC та C_{\max} дегідроарипіпразолу підвищувалися на 77 % та 43 % відповідно. Одночасне застосування потужних інгібіторів CYP3A4 може призводити до підвищення концентрації у крові арипіпразолу. При одночасному застосуванні кетоконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 слід зважити потенційну користь та можливі ризики для пацієнта. При одночасному застосуванні кетоконазолу дозу арипіпразолу необхідно зменшити приблизно наполовину. При застосуванні інших потужних інгібіторів CYP3A4, таких як ітраконазол або інгібітори ВІЛ протеази, можливе виникнення подібних ефектів, відповідно, необхідно аналогічне зниження дози. Після припинення застосування інгібіторів CYP2D6 чи CYP3A4 дозу арипіпразолу необхідно підвищити до початкового рівня. При одночасному застосуванні слабких інгібіторів CYP3A4 (таких як дилтіазем, есциталопрам) чи CYP2D6 можливе помірне 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} і AUC його активного метаболіту дегідроарипіпразолу відповідно. Дозу арипіпразолу необхідно збільшити у 2 рази при одночасному застосуванні з карбамазепіном. Можлива аналогічна дія при застосуванні з іншими потужними індукторами CYP3A4 (такими як рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренц, невірапін, звіробій). Після припинення застосування потужних індукторів 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, повідомлялося про серотоніновий синдром. Можливі прояви даного синдрому, особливо при одночасному прийомі серотонінергічних лікарських засобів, таких як інгібітори зворотного захоплення серотоніну/інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, або лікарських засобів, що підвищують концентрацію арипіпразолу.

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 змінюють метаболізм з участю ферменту CYP1A2 *in vitro*. Малоймовірний клінічно значущий вплив арипіпразолу на лікарські засоби, що метаболізуються за участю цих ферментів. Таким чином, арипіпразол не спричиняє клінічно значущих взаємодій, опосередкованих дією даних ферментів. При застосуванні арипіпразолу одночасно з вальпроатом, літієм чи ламотриджиним відсутні клінічно важливі зміни концентрацій вальпроату, літію або ламотриджину.

Особливості застосування.

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

Суїцид

У деяких випадках одразу ж після застосування чи при зміні нейролептиків, включаючи

арипіпразол, відмічалась суїцидальна поведінка, характерна для психічних захворювань, та зміни настрою. При застосуванні нейролептиків пацієнтам з високим ризиком суїциду необхідний ретельний медичний нагляд. Дані досліджень показали відсутність підвищеного ризику суїциду при застосуванні арипіпразолу порівняно з іншими нейролептиками у дорослих пацієнтів з шизофренією чи біполярними розладами.

Даних для оцінки цього ризику у молодих пацієнтів (менше 18 років) недостатньо, але є докази того, що ризик суїциду зберігається у перші 4 тижні лікування атипсовими антипсихотичними препаратами, в тому числі арипіпразолом.

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 злякисну гіпертензію. При застосуванні нейролептиків повідомлялося про випадки венозної тромбоемболії. Перед застосуванням та під час застосування нейролептиків необхідно визначити можливі фактори виникнення венозної тромбоемболії та вжити відповідних запобіжних заходів.

Порушення провідності.

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

Пізня дискінезія.

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

Інші екстрапірамідні симптоми

У педіатричних клінічних випробуваннях арипіпразолу спостерігалися акатизія і паркінсонізм. Якщо з'являються симптоми інших екстрапірамідних симптомів, слід розглянути необхідність зниження дози арипіпразолу і клінічного контролю.

Злякисний нейролептичний синдром (ЗНС).

При лікуванні нейролептиками, у тому числі арипіпразолом, описаний загрозливий для життя симптомокомплекс, відомий під назвою злякисний 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 відзначається 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 дослідженнях арипіпразолу нечасто повідомлялося про випадки судом. Таким чином, арипіпразол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю судом в анамнезі чи при станах, пов'язаних з виникненням судом.

Пацієнти літнього віку з психозами при деменції.

Підвищення ризику летального наслідку.

У дослідженнях арипіпразолу у пацієнтів літнього віку з хворобою Альцгеймера (середній вік 82 роки, від 56 до 99) відмічався підвищений ризик летального наслідку. Рівень летальності при прийомі арипіпразолу становив 3,5 % порівняно з 1,7 % при прийомі плацебо. Хоча причини летального наслідку були різними, в більшості випадків це були серцево-судинні захворювання (наприклад серцева недостатність, раптова серцева смерть) або інфекції (наприклад пневмонія).

Церебросудинні побічні реакції.

Повідомлялося про серцево-судинні побічні реакції (наприклад інсульт, транзиторні ішемічні атаки), у т. ч. з летальним наслідком (середній вік 84 роки, від 78 до 88 років). Загалом в 1,3 % пацієнтів, які отримували арипіпразол, спостерігались серцево-судинні побічні реакції порівняно з 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Ця відмінність не є статистично значущою. Крім того, у ході досліджень із застосуванням фіксованої дози відмічався зв'язок з прийомом арипіпразолу та виникненням цереброваскулярних побічних реакцій.

Арипіпразол не показаний для лікування психозів при деменції.

Гіперглікемія і цукровий діабет.

Гіперглікемія, у деяких випадках виражена і пов'язана із кетоацидозом, що може призвести до гіперосмолярної коми і навіть до летального наслідку, була відзначена у пацієнтів, які приймали атипіві нейролептики, включаючи арипіпразол. Хоча зв'язок між прийомом атипівіх нейролептиків та порушеннями гіперглікемічного типу залишається нез'ясованим, хворим, у яких виявлений цукровий діабет, слід регулярно визначати рівень глюкози у крові при прийомі атипівіх нейролептиків. У пацієнтів, у яких присутні фактори ризику виникнення цукрового діабету (ожиріння, наявність цукрового діабету в родині), при прийомі атипівіх нейролептиків слід визначати рівень глюкози у крові на початку курсу і періодично у процесі прийому препарату. Для будь-яких пацієнтів, які приймають атипіві нейролептики, необхідне постійне спостереження за розвитком 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 із шизофренією чи маніакальними епізодами біполярного розладу часто відзначається збільшення маси тіла внаслідок супутньої патології, застосування інших нейролептиків, що спричиняють збільшення маси тіла, способу життя, яке може призвести до тяжких ускладнень.

У ході досліджень у пацієнтів, які приймали арипіпразол, відзначалося збільшення маси тіла. У цих пацієнтів були значні фактори ризику, такі як наявність в анамнезі цукрового діабету, захворювань щитовидної залози чи аденоми гіпофіза. При значному збільшенні маси тіла необхідно вирішити питання щодо 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 ігроманія.

У ході досліджень у пацієнтів, які приймали арипіпразол, відзначалися випадки патологічної ігроманії, незалежно від того, чи в них були раніше випадки ігроманії. Пацієнти з наявністю в анамнезі патологічної ігроманії мають підвищений ризик виникнення патологічної ігроманії, тому за ними необхідно ретельно спостерігати (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти із супутнім синдромом дефіциту уваги та гіперактивності.

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

Лактоза.

Слід брати до уваги, що препарат Фреїм® містить лактозу:

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

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

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

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

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

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

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. Пацієнткам при застосуванні арипіпразолу 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 вагітної перевищує потенційний ризик для плода. У разі прийому нейролептиків, включаючи арипіпразол, протягом III триместру вагітності існує ризик виникнення побічних реакцій у новонароджених, включаючи екстрапірамідні розлади та/або симптоми відміни різної тяжкості та тривалості. Повідомлялося 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. У разі необхідності застосування арипіпразолу слід припинити годування груддю.

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

Як і при застосуванні інших нейролептиків, пацієнтів необхідно попередити про вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»). Деякі пацієнти з біполярними розладами I типу мають підвищений ризик розвитку сонливості та слабкості.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки застосовують 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 у складі комбінованої терапії, лікування слід продовжувати у тих самих дозах.

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

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції печінки

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

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Коригування дози не потрібне.

Пацієнти літнього віку

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

Стать

Коригування дози не потрібно.

Коригування дози при супутній терапії

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

При супутньому застосуванні потужного індуктора CYP3A4 з арипіпразолом дозу препарату

слід збільшити. При виведенні індуктора СУРЗА4 з комбінованої терапії дозу арипіпразолу слід зменшити до рекомендованої.

Діти. Безпека та ефективність застосування арипіпразолу дітям не вивчалися.

Передозування.

Були повідомлення про випадкове або навмисне передозування арипіпразолу при одноразовому прийомі до 1260 мг, що не супроводжувалося летальним наслідком. Медично важливі симптоми включали в'ялість, підвищення артеріального тиску, сонливість, тахікардію, нудоту, блювання та діарею. Крім того, описані випадки передозування арипіпразолу у дітей (прийом до 195 мг), що не супроводжувалися летальним наслідком. До потенційно небезпечних симптомів передозування належать сонливість, мінуща втрата свідомості та екстрапірамідні розлади.

Лікування: при передозуванні потрібна підтримувальна терапія, забезпечення адекватної прохідності дихальних шляхів, оксигенація, ефективна вентиляція легень і симптоматичне лікування. Негайно слід розпочати моніторинг показників роботи серця з реєстрацією ЕКГ для виявлення аритмій. Після підтвердженого або передбачуваного передозування арипіпразолу необхідне ретельне медичне спостереження до зникнення всіх симптомів.

Активоване вугілля (50 г), введене через 1 годину після прийому арипіпразолу, зменшує AUC і рівень C_{max} у крові арипіпразолу на 51 % і 41 % відповідно, тому рекомендується його застосування при передозуванні.

Хоча достовірних даних про застосування гемодіалізу при передозуванні арипіпразолу немає, сприятливий ефект від 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 є акатизія та нудота.

З боку психіки: занепокоєння, безсоння, збудження, депресія, гіперсексуальність.

З боку нервової системи: екстрапірамідні розлади, акатизія, тремор, запаморочення, сонливість, загальмованість, головний біль.

З боку органів зору: затуманення зору, диплопія.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, ортостатична гіпотензія.

З боку травного тракту: диспепсія, блювання, нудота, запор, гіперсекреція слинних залоз.

Загальні розлади: підвищена втомлюваність.

З боку метаболізму: цукровий діабет.

З боку ендокринної системи: гіперпролактинемія.

У післяреєстраційний період повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції (частоту визначити неможливо).

З боку системи крові: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції (у т. ч. анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, включаючи набряк/набряк язика, набряк обличчя, свербіж, кропив'янку).

З боку ендокринної системи: гіперглікемія, діабетичний кетоацидоз, діабетична гіперосмолярна кома.

З боку метаболізму: цукровий діабет, збільшення маси тіла, зниження маси тіла, анорексія, гіпонатріємія.

З боку психіки: ажитація, нервозність, патологічна ігromанія, суїцидальні спроби, суїцидальні ідеї, завершений суїцид (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи: розлади мовлення, злоякісний нейрорептичний синдром, великий судомний напад, серотоніновий синдром.

З боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, раптовий неочікуваний летальний наслідок, зупинка серця, аритмія типу *torsades de pointes*, брадикардія, синкопе, артеріальна гіпертензія, венозна тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та глибоких вен).

З боку дихальної системи: орофарингеальний спазм, ларингоспазм, аспіраційна пневмонія.

З боку травного тракту: панкреатит, дисфагія; дискомфорт у животі, шлунку; діарея.

З боку гепатобіліарної системи: печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і лужної фосфатази.

З боку шкіри: висипання, фоточутливість, алопеція, гіпергідроз.

З боку кістково-м'язової системи: рабдоміоліз, міалгія, ригідність.

З боку сечовидільної системи: нетримання сечі, затримка сечі.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальний період: синдром відміни у новонароджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

З боку репродуктивної системи: пріапізм.

Загальні розлади: порушення терморегуляції (наприклад гіпотермія, пірексія), біль у грудях, периферичний набряк.

Лабораторні показники: підвищення рівня креатинфосфокінази, підвищення рівня глюкози в крові, коливання рівня глюкози в крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну.

Опис окремих побічних реакцій.

Екстрапірамідні розлади включали паркінсонізм, акатизію, дистонію, дискінезію.

Дистонія.

Для даного класу лікарських засобів характерні симптоми дистонії, подовженого патологічного скорочення м'язів, що можуть виникати у пацієнтів протягом перших днів лікування. Симптоми дистонії включають спазм м'язів ший, що іноді прогресують до звуження горла, утруднення ковтання, дихання та/або протрузії язика. Оскільки ці симптоми можуть виникати при застосуванні низьких доз, вони виникають частіше і з тяжчим перебігом при застосуванні у високих дозах нейролептиків першого покоління. Підвищений ризик виникнення гострої дистонії відзначається у чоловіків і пацієнтів молодшого віку.

Побічні реакції, що відзначалися під час лікування арипіпразолом, включають злоякісний нейролептичний синдром, пізню дискінезію, судоми, цереброваскулярні побічні реакції і підвищення летальності у пацієнтів літнього віку з деменцією, гіперглікемією і цукровим діабетом (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 26.04.2018.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
26.04.2018 № 803
Регистрационное удостоверение
№ UA/16654/01/01
UA/16654/01/02
UA/16654/01/03
UA/16654/01/04

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ФРЕЙМ
(FREYM)

Состав:

действующее вещество: арипипразол;

1 таблетка содержит арипипразола 5 мг или 10 мг, или 15 мг, или 30 мг;

вспомогательные вещества:

таблетки 5 мг: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия кроскармеллоза; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат; индигокармин (Е 132); ванильный ароматизатор (содержит пропиленгликоль и спирт бензиловый); аспартам (Е 951);

таблетки 10 мг: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия кроскармеллоза; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат; железа оксид красный (Е 172); ванильный ароматизатор (содержит пропиленгликоль и спирт бензиловый); аспартам (Е 951);

таблетки 15 мг: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия кроскармеллоза; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат; железа оксид желтый (Е 172); ванильный ароматизатор (содержит пропиленгликоль и спирт бензиловый); аспартам (Е 951);

таблетки 30 мг: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия кроскармеллоза; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат; железа оксид красный (Е 172); ванильный ароматизатор (содержит пропиленгликоль и спирт бензиловый); аспартам (Е 951).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 5 мг – голубые, прямоугольные, двояковыпуклые таблетки, гладкие с двух сторон;
таблетки по 10 мг – розовые, прямоугольные, двояковыпуклые таблетки, гладкие с двух сторон;

таблетки по 15 мг – желтые, круглые, плоские таблетки, гладкие с двух сторон;

таблетки по 30 мг – розовые, круглые, плоские таблетки, гладкие с двух сторон.

Фармакотерапевтическая группа. Антипсихотические средства (нейролептики).

Код АТХ N05A X12.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Терапевтическое действие арипипразола при шизофрении обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении D₂-дофаминовых и 5HT_{1a}-серотониновых рецепторов и антагонистической активности в отношении 5HT₂-серотониновых рецепторов.

Арипипразол имеет высокую аффинность *in vitro* к D₂- и D₃-дофаминовым рецепторам, 5HT_{1a}- и 5HT_{2a}-серотониновым рецепторам и умеренную аффинность к D₄-дофаминовым, 5HT_{2c}- и 5HT₇-серотониновым рецепторам, α₁-адренорецепторам и H₁-гистаминовым рецепторам.

Арипипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием аффинности к мускариновым рецепторам. Арипипразол в экспериментах на животных проявлял антагонизм в отношении дофаминергической гиперактивности и агонизм относительно дофаминергической гипоактивности. Взаимодействием не только с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами можно объяснить некоторые клинические эффекты арипипразола.

Фармакокинетика.

Активность препарата обусловлена действующим веществом – арипипразолом. Средний период полувыведения арипипразола составляет примерно 75 часов. Равновесная концентрация достигается через 14 дней. Кумуляция препарата при многократном приеме предсказуема. Показатели фармакокинетики арипипразола в равновесном состоянии пропорциональны дозе. Не отмечено суточных колебаний распределения арипипразола и его метаболита дегидроарипипразола.

Арипипразол быстро всасывается после приема. Максимальная концентрация (C_{max}) арипипразола в плазме крови достигается через 3–5 часов. Абсолютная биодоступность препарата составляет 87 %. Прием пищи на биодоступность арипипразола не влияет.

При терапевтической концентрации более 99 % арипипразола связывается с белками сыворотки крови, главным образом с альбумином. Арипипразол подвергается пресистемному метаболизму только минимально. Арипипразол метаболизируется в печени тремя способами: дегидрированием, гидроксилированием и N-дезалкилированием. По данным экспериментов *in vitro*, дегидрирование и гидроксилирование арипипразола происходит под действием ферментов CYP3A4 и CYP2D6, а N-дезалкилирование катализируется ферментом CYP3A4. Арипипразол является основным компонентом препарата в крови. В равновесном состоянии площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) дегидроарипипразола в плазме крови составляет около 39 % от AUC арипипразола.

После однократного приема меченного [^{14}C] арипипразола примерно 27 % и 60 % радиоактивности определяется в моче и кале соответственно. Менее 1 % неизмененного арипипразола определяется в моче и примерно 18 % принятой дозы в неизмененном виде выводится с калом. Общий клиренс арипипразола составляет 0,7 мл/мин/кг, главным образом за счет выведения через печень.

Клинические характеристики.

Показания.

Взрослые.

Лечение шизофрении.

Лечение умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов биполярного расстройства I типа. Профилактика новых маниакальных эпизодов у пациентов, которые уже перенесли эти эпизоды и которые поддавались лечению арипипразолом.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к арипипразолу или к любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Арипипразол может усиливать действие некоторых антигипертензивных лекарственных средств вследствие блокады α_1 -адренорецепторов.

Учитывая существенное влияние арипипразола на центральную нервную систему, следует соблюдать осторожность при одновременном применении арипипразола с алкоголем и другими лекарственными средствами, влияющими на центральную нервную систему.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении арипипразола с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT и изменяют уровень электролитов.

Влияние лекарственных средств на арипипразол

Не выявлено значительного влияния H₂-блокатора гистаминовых рецепторов фамотидина,

который вызывает значительное подавление секреции соляной кислоты в желудке, на фармакокинетику арипипразола.

Известны различные пути метаболизма арипипразола, в том числе с участием ферментов CYP2D6 и CYP3A4, но не ферментов CYP1A. Таким образом, для курильщиков не нужно изменять дозу.

Хинидин и другие ингибиторы CYP2D6

Мощные ингибиторы CYP2D6 (хинидин) повышают AUC арипипразола на 107 %, в то время как максимальная концентрация (C_{max}) остается неизменной.

AUC и C_{max} дегидроарипипразола, активного метаболита, понижается на 32 % и 47 % соответственно. Дозу арипипразола необходимо уменьшить наполовину при одновременном применении с хинидином. Другие ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин и пароксетин, могут оказывать подобное действие, поэтому может возникнуть необходимость уменьшить дозы препарата.

Кетоконазол и другие ингибиторы CYP3A4

В ходе исследований выявлено, что мощные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол) повышали AUC и C_{max} арипипразола на 63 % и 37 % соответственно. AUC и C_{max} дегидроарипипразола повышались на 77 % и 43 % соответственно. Одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4 может приводить к повышению концентрации в крови арипипразола. При одновременном применении кетоконазола или других мощных ингибиторов CYP3A4 следует взвесить потенциальную пользу и возможные риски для пациента. При одновременном применении кетоконазола дозу арипипразола необходимо уменьшить примерно наполовину. При применении других мощных ингибиторов CYP3A4, таких как итраконазол или ингибиторы ВИЧ протеазы, возможно возникновение подобных эффектов, соответственно, необходимо аналогичное снижение дозы. После прекращения приема ингибиторов CYP2D6 или CYP3A4 дозу арипипразола необходимо повысить до начального уровня. При одновременном применении слабых ингибиторов CYP3A4 (таких как дилтиазем, эсциталопрам) или CYP2D6 возможно умеренное повышение концентрации арипипразола.

Карбамазепин и другие индукторы CYP3A4

Прием 30 мг арипипразола вместе с карбамазепином, мощным индуктором CYP3A4, сопровождался уменьшением на 68 % и 73 % C_{max} и AUC арипипразола соответственно и снижением на 69 % и 71 % C_{max} и AUC его активного метаболита дегидроарипипразола соответственно. Дозу арипипразола необходимо увеличить в 2 раза при одновременном применении с карбамазепином. Возможно аналогичное действие при применении с другими мощными индукторами CYP3A4 (такими как рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренц, невирапин, зверобой). После прекращения применения мощных индукторов CYP3A дозу арипипразола необходимо уменьшить до рекомендованной дозы.

Вальпроат и литий

При одновременном приеме вальпроата или лития и арипипразола не отмечалось клинически значимого влияния на концентрацию арипипразола.

Серотониновый синдром

У пациентов, принимающих арипипразол, сообщалось о серотониновом синдроме. Возможны проявления этого синдрома, особенно при одновременном приеме серотонинергических лекарственных средств, таких как ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, или лекарственных средств, повышающих концентрацию арипипразола.

Влияние арипипразола на другие лекарственные средства

При приеме арипипразола в дозе 10–30 мг/сут отсутствует влияние на метаболизм субстратов CYP2D6 (отношение декстрометорфан/3-метоксиморфин), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, арипипразол и его основной метаболит дегидроарипипразол не меняют метаболизм с участием фермента CYP1A2 *in vitro*. Маловероятно клинически значимое влияние арипипразола на лекарственные средства, которые метаболизируются при участии этих ферментов. Таким образом, арипипразол не вызывает клинически значимых взаимодействий, опосредованных действием данных ферментов. При применении арипипразола одновременно с вальпроатом, литием или

ламотриджином отсутствуют клинически важные изменения концентраций вальпроата, лития или ламотриджина.

Особенности применения.

При лечении антипсихотическими препаратами клиническое улучшение может отмечаться через несколько дней либо нескольких недель. В течение этого периода необходимо тщательно наблюдать за этими пациентами.

Суицид

В некоторых случаях сразу же после применения или при изменении нейролептиков, включая арипипразол, отмечалось суицидальное поведение, характерное для психических заболеваний, и изменения настроения. При применении нейролептиков пациентам с высоким риском суицида необходимо тщательное медицинское наблюдение. Данные исследований показали отсутствие повышенного риска суицида при применении арипипразола по сравнению с другими нейролептиками у взрослых пациентов с шизофренией или биполярным расстройством.

Данных для оценки этого риска у молодых пациентов (менее 18 лет) недостаточно, но есть доказательства того, что риск суицида сохраняется в первые 4 недели лечения атипичными антипсихотическими препаратами, в том числе арипипразолом.

Сердечно-сосудистые расстройства.

Арипипразол необходимо применять с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (с наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или ишемической болезни сердца или с сердечной недостаточностью и нарушениями проводимости), цереброваскулярными заболеваниями и состояниями, которые приводят к артериальной гипотензии (обезвоживание, гиповолемия и лечение антигипертензивными препаратами) или артериальной гипертензии, включая обострение или злокачественную гипертензию. При применении нейролептиков сообщалось о случаях венозной тромбоэмболии. Перед применением и во время применения нейролептиков необходимо определить возможные факторы возникновения венозной тромбоэмболии и принять соответствующие предупредительные меры.

Нарушение проводимости.

В ходе исследований арипипразола отмечались случаи удлинения интервала QT. Арипипразол, как и другие нейролептики, необходимо применять с осторожностью пациентам с наличием в анамнезе удлинения интервала QT.

Поздняя дискинезия.

Риск развития поздней дискинезии возрастает с увеличением длительности терапии нейролептиками, поэтому при появлении симптомов поздней дискинезии при применении арипипразола следует уменьшить его дозу или отменить терапию. Эти симптомы могут временно усилиться после отмены терапии или даже появиться после прекращения применения.

Другие экстрапирамидные симптомы

В педиатрических клинических испытаниях арипипразола наблюдались акатизия и паркинсонизм. Если появляются симптомы других экстрапирамидных симптомов, следует рассмотреть необходимость снижения дозы арипипразола и клинического контроля.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

При лечении нейролептиками, в том числе арипипразолом, описан угрожающий жизни симптомокомплекс, известный под названием злокачественный нейролептический синдром. Этот синдром проявляется гиперпирексией, мышечной ригидностью, нарушениями психики и нестабильностью вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс и артериальное давление, тахикардия, потливость и аритмии сердца). Кроме того, иногда отмечается увеличение активности креатинфосфокиназы, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. В случае возникновения симптомов ЗНС или необъяснимой лихорадки все нейролептики, в том числе арипипразол, следует отменить.

Судороги.

В исследованиях арипипразола нечасто сообщалось о случаях судорог. Таким образом,

арипипразол следует применять с осторожностью пациентам с наличием судорог в анамнезе или при состояниях, связанных с возникновением судорог.

Пациенты пожилого возраста с психозами при деменции.

Повышение риска летального исхода.

В исследованиях аripипразола у пациентов пожилого возраста с болезнью Альцгеймера (средний возраст 82 года, от 56 до 99) отмечался повышенный риск летального исхода. Уровень летальности при приеме аripипразола составил 3,5 % по сравнению с 1,7 % при приеме плацебо. Хотя причины летального исхода были разные, в большинстве случаев это были сердечно-сосудистые заболевания (например сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть) или инфекции (например пневмония).

Церебрососудистые побочные реакции.

Сообщалось о сердечно-сосудистых побочных реакциях (например инсульт, транзиторные ишемические атаки), в т. ч. с летальным исходом (средний возраст 84 года, от 78 до 88 лет). Всего у 1,3 % пациентов, получавших аripипразол, наблюдались сердечно-сосудистые побочные реакции по сравнению с 0,6 % пациентов, получавших плацебо.

Это различие не является статистически значимым. Кроме того, в ходе исследований с применением фиксированной дозы отмечалась связь с приемом аripипразола и возникновением цереброваскулярных побочных реакций.

Аripипразол не показан для лечения психозов при деменции.

Гипергликемия и сахарный диабет.

Гипергликемия, в некоторых случаях выраженная и связанная с кетоацидозом, которая может привести к гиперосмолярной коме и даже к летальному исходу, была отмечена у пациентов, принимавших атипичные нейролептики, включая аripипразол. Хотя связь между приемом атипичных нейролептиков и нарушениями гипергликемического типа остается невыясненной, больным, у которых обнаружен сахарный диабет, следует регулярно определять уровень глюкозы в крови при приеме атипичных нейролептиков. У пациентов, у которых присутствуют факторы риска возникновения сахарного диабета (ожирение, наличие сахарного диабета в семье), при приеме атипичных нейролептиков следует определять уровень глюкозы в крови в начале курса и периодически в процессе приема препарата. Для любых пациентов, принимающих атипичные нейролептики, необходимо постоянное наблюдение за развитием симптомов гипергликемии, включая усиленную жажду, учащенное мочеиспускание, полифагию, слабость.

Гиперчувствительность.

Как и при применении других лекарственных средств, возможны реакции гиперчувствительности/аллергические реакции (см. раздел «Побочные реакции»).

Увеличение массы тела.

У пациентов с шизофренией или маниакальными эпизодами биполярного расстройства часто отмечается увеличение массы тела вследствие сопутствующей патологии, применения других нейролептиков, которые вызывают увеличение массы тела, образа жизни, которое может привести к тяжелым осложнениям.

В ходе исследований у пациентов, принимавших аripипразол, отмечалось увеличение массы тела. У данных пациентов были значительные факторы риска, такие как наличие в анамнезе сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы или аденомы гипофиза. При значительном увеличении массы тела необходимо решить вопрос о снижении дозы.

Дисфагия.

При применении нейролептиков, включая аripипразол, возможны нарушения моторики пищевода и аспирация. Аripипразол, как и другие нейролептики, необходимо применять с осторожностью пациентам с повышенным риском аспирационной пневмонии.

Патологическая игромания.

В ходе исследований у пациентов, принимавших аripипразол, отмечались случаи патологической игромании, независимо от того, были ли у них ранее случаи игромании. Пациенты с наличием в анамнезе патологической игромании имеют повышенный риск возникновения патологической игромании, поэтому за ними необходимо тщательно наблюдать (см. раздел «Побочные реакции»).

Пациенты с сопутствующим синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

Несмотря на высокую частоту сопутствующего синдрома дефицита внимания и гиперактивности при биполярных расстройствах, данные по безопасности одновременного применения арипипразола и стимуляторов ограничены, поэтому следует с осторожностью применять препарат Фрейм.

Лактоза.

Следует принимать во внимание, что препарат Фрейм содержит лактозу:

Фрейм 5 мг (1 таблетка) содержит 47,53 мг лактозы моногидрата.

Фрейм 10 мг (1 таблетка) содержит 95,05 мг лактозы моногидрата.

Фрейм 15 мг (1 таблетка) содержит 142,58 мг лактозы моногидрата.

Фрейм 30 мг (1 таблетка) содержит 285,15 мг лактозы моногидрата.

Поэтому пациентам с редкой наследственной галактоземией, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией применять это лекарственное средство не следует.

Препарат содержит аспартам, который является производным фенилаланина и представляет опасность для больных с фенилкетонурией.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований по применению арипипразола беременным не проводили. Сообщалось о врожденных аномалиях, однако причинно-следственная связь не оценивалась. Пациенткам при применении арипипразола следует посоветоваться с врачом в случае наступления беременности или планирования беременности. Из-за недостаточности данных по безопасности в период беременности препарат можно назначать только тогда, когда ожидаемая польза для беременной превышает потенциальный риск для плода. В случае приема нейролептиков, включая арипипразол, в течение III триместра беременности существует риск возникновения побочных реакций у новорожденных, включая экстрапирамидные расстройства и/или симптомы отмены различной тяжести и продолжительности. Сообщалось об ажитации, артериальной гипертензии или гипотензии, треморе, сонливости, респираторном дистрессе или расстройстве при кормлении грудью. Поэтому за новорожденными необходимо тщательно наблюдать.

Кормление грудью.

Арипипразол проникает в грудное молоко. В случае необходимости применения арипипразола следует прекратить кормление грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Как и при применении других нейролептиков, пациентов необходимо предупредить о влиянии на способность управлять автотранспортом или другими механизмами (см. раздел «Побочные реакции»). Некоторые пациенты с биполярными расстройствами I типа имеют повышенный риск развития сонливости и слабости.

Способ применения и дозы.

Таблетки применяют взрослым внутрь.

Шизофрения. Рекомендованная начальная доза препарата составляет 10 или 15 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Поддерживающая доза составляет 15 мг в сутки. Эффективная доза препарата – от 10 до 30 мг в сутки. Увеличение эффективности препарата при применении дозы более 15 мг не продемонстрировано, хотя некоторые пациенты, возможно, нуждаются в более высокой дозе. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве I типа. Рекомендованная начальная доза составляет 15 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи как при монотерапии, так и при комбинированной терапии. Некоторым пациентам требуется более высокая доза. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Профилактика повторных маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа. Для профилактики маниакальных эпизодов у пациентов, получавших арипипразол в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии, лечение следует продолжать в тех же дозах.

Необходимость корректировки суточной дозы или уменьшения дозы определяет врач,

учитывая клиническое состояние пациента.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

Для пациентов с нарушениями функции печени от средней до умеренной степени корректировать дозу не нужно. Существующих данных недостаточно, чтобы дать рекомендации пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Таким пациентам дозу следует подбирать очень осторожно. Максимальную суточную дозу 30 мг следует применять с осторожностью пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Пациенты с нарушениями функции почек

Корректировка дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Эффективность арипипразола при лечении шизофрении и биполярного расстройства I степени у пациентов старше 65 лет не изучалась.

Пол

Корректировка дозы не требуется.

Корректировка дозы при сопутствующей терапии

При сопутствующем применении мощных ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6 с арипипразолом дозу последнего уменьшают. При выведении ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6 из комбинированной терапии дозу арипипразола следует увеличить.

При сопутствующем применении мощного индуктора CYP3A4 с арипипразолом дозу препарата следует увеличить. При выведении индуктора CYP3A4 из комбинированной терапии дозу арипипразола следует уменьшить до рекомендуемой.

Дети. Безопасность и эффективность применения арипипразола детям не изучались.

Передозировка.

Были сообщения о случайной или преднамеренной передозировке арипипразола при однократном приеме до 1260 мг, которая не сопровождалась летальным исходом. Медицински важные симптомы включали вялость, повышение артериального давления, сонливость, тахикардию, тошноту, рвоту и диарею. Кроме того, описаны случаи передозировки арипипразола у детей (прием до 195 мг), которые не сопровождалась летальным исходом. К потенциально опасным симптомам передозировки относятся сонливость, преходящая потеря сознания и экстрапирамидные расстройства.

Лечение: при передозировке требуется поддерживающая терапия, обеспечение адекватной проходимости дыхательных путей, оксигенация, эффективная вентиляция легких и симптоматическое лечение. Немедленно следует начать мониторинг показателей работы сердца с регистрацией ЭКГ для выявления аритмий. После подтвержденной или предполагаемой передозировки арипипразола необходимо тщательное медицинское наблюдение до исчезновения всех симптомов.

Активированный уголь (50 г), введенный через 1 час после приема арипипразола, уменьшает AUC и уровень C_{max} в крови арипипразола на 51 % и 41 % соответственно, поэтому рекомендуется его применение при передозировке.

Хотя достоверных данных о применении гемодиализа при передозировке арипипразола нет, благоприятный эффект от этого метода маловероятен, так как арипипразол не выводится почками в неизменном виде и в значительной степени связывается с белками плазмы крови.

Побочные реакции.

Наиболее частыми побочными реакциями являются акатизия и тошнота.

Со стороны психики: беспокойство, бессонница, возбуждение, депрессия, гиперсексуальность.

Со стороны нервной системы: экстрапирамидные расстройства, акатизия, тремор, головокружение, сонливость, заторможенность, головная боль.

Со стороны органов зрения: затуманивание зрения, диплопия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ортостатическая гипотензия.

Со стороны пищеварительного тракта: диспепсия, тошнота, рвота, запор, гиперсекреция слюнных желез.

Общие расстройства: повышенная утомляемость.

Со стороны метаболизма: сахарный диабет.

Со стороны эндокринной системы: гиперпролактинемия.

В пострегистрационный период сообщалось о нижеприведенных побочных реакциях (частоту определить невозможно).

Со стороны крови: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (в т. ч. анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отечность/отек языка, отек лица, зуд, крапивницу).

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия, диабетический кетоацидоз, диабетическая гиперосмолярная кома.

Со стороны метаболизма: сахарный диабет, увеличение массы тела, снижение массы тела, анорексия, гипонатриемия.

Со стороны психики: агитация, нервозность, патологическая игромания, суицидальные попытки, суицидальные идеи, завершённый суицид (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы: нарушения речи, злокачественный нейролептический синдром, большой судорожный припадок, серотониновый синдром.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапный неожиданный летальный исход, остановка сердца, аритмия типа *torsades de pointes*, брадикардия, синкопе, артериальная гипертензия, венозная тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и глубоких вен).

Со стороны дыхательной системы: орофарингеальный спазм, ларингоспазм, аспирационная пневмония.

Со стороны пищеварительного тракта: панкреатит, дисфагия; дискомфорт в животе, желудке; диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: печеночная недостаточность, желтуха, гепатит, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы.

Со стороны кожи: высыпания, фоточувствительность, алоpecia, гипергидроз.

Со стороны костно-мышечной системы: рабдомиолиз, миалгия, ригидность.

Со стороны мочевыделительной системы: недержание мочи, задержка мочи.

Беременность, послеродовой период и перинатальный период: синдром отмены у новорожденных (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Со стороны репродуктивной системы: приапизм.

Общие расстройства: нарушения терморегуляции (например гипотермия, пирексия), боль в груди, периферический отек.

Лабораторные показатели: повышение уровня креатинфосфокиназы, повышение уровня глюкозы в крови, колебания уровня глюкозы в крови, повышение уровня гликозилированного гемоглобина.

Описание отдельных побочных реакций.

Экстрапирамидные расстройства включали паркинсонизм, акатизию, дистонию, дискинезию.

Дистония.

Для данного класса лекарственных средств характерны симптомы дистонии, удлиненного патологического сокращения мышц, которые могут возникать у пациентов в течение первых дней лечения. Симптомы дистонии включают спазм мышц шеи, иногда прогрессирующие до сужения горла, затруднение глотания, дыхания и/или протрузии языка. Поскольку эти симптомы могут возникать при применении низких доз, они возникают чаще и с более тяжелым течением при применении в высоких дозах нейролептиков первого поколения. Повышенный риск возникновения острой дистонии отмечается у мужчин и пациентов младшего возраста.

Побочные реакции, отмечавшиеся при лечении арипипразолом, включают злокачественный нейролептический синдром, позднюю дискинезию, судороги, цереброваскулярные побочные реакции и повышение летальности у пациентов пожилого возраста с деменцией, гипергликемией и сахарным диабетом (см. раздел «Особенности применения»).

Срок годности. 3 года.

Не использовать препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке. Для лекарственного средства не требуются специальные условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак» (производство из продукции in bulk фирмы-производителя Ронтис Хеллас Медикал энд Фармасьютикал Продактс С. А., Греция).

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 26.04.2018.