

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
25.04.2023 № 773
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16614/01/01
UA/16614/01/02
UA/16614/01/03
UA/16614/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Зилаксер[®]
(Zylaxera[®])

Склад:

діюча речовина: арипіпразол;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, заліза оксид червоний (E 172) — для таблеток по 10 мг та 30 мг, заліза оксид жовтий (E 172) — для таблеток по 15 мг, індигокармін (E 132) — для таблеток по 5 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

- таблетки по 5 мг: круглі таблетки із скошеними краями, блакитного кольору з можливими світлими або темними вкрапленнями;
- таблетки по 10 мг: прямокутні таблетки світло-рожевого кольору з можливими світлими або темними вкрапленнями, з гравіюванням «A10» з одного боку;
- таблетки по 15 мг: круглі дещо двоопуклі таблетки від світло-жовтого до коричнювато-жовтого кольору з можливими світлими або темними вкрапленнями, із скошеними краями та гравіюванням «A15» з одного боку;
- таблетки по 30 мг: круглі, двоопуклі таблетки світло-рожевого кольору з можливими темними або світлими вкрапленнями, із скошеними краями та гравіюванням «A30» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Інші нейролептики. Арипіпразол.
Код АТХ N05A X12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Існує припущення, що ефективність арипіпразолу у випадку шизофренії і біполярного розладу I типу опосередковується через комбінацію його активності як часткового агоніста до дофамінових рецепторів D2 та серотонінових рецепторів 5HT1 і антагоніста до серотонінових рецепторів 5HT2. Арипіпразол проявляє властивості антагоніста у тварин з допамінергічною гіперактивністю та властивості агоніста у тварин з допамінергічною гіпоактивністю. Арипіпразол проявляє високу зв'язуючу афінність *in vitro* для дофамінових D2 і D3 рецепторів, серотонінових 5HT1a та 5HT2 рецепторів і помірну спорідненість для дофамінових D4, серотонінових 5HT2c та 5HT7, адренергічних альфа-1 та гістамінових H1 рецепторів. Також арипіпразол проявляє помірну зв'язуючу афінність для зворотного захоплення серотоніну і жодної помітної афінності для мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами,



згідно з ~~рецептом~~ ~~взаємодія~~
реєстраційного доосье



окрім дофамінових та серотонінових підтипів, може пояснити деякі з інших клінічних ефектів арипіпразолу.

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

Клінічна ефективність та безпека

Шизофренія

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

Збільшення маси тіла

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

Показники ліпідів

Арипіпразол не викликає клінічно значущих змін в 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 в порівнянні з 0,98 кг у пацієнтів, які лікувалися плацебо.

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

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

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

Клінічна значимість результатів ефективності лікування арипіпразолом у дітей із синдромом Туретта не була встановлена з огляду на масштаби ефекту лікування у порівнянні 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

Абсорбція

Арипіпразол добре всмоктується, і пікова концентрація у плазмі проявляється через 3–5 годин

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доষьє

після введення дози. Арипіразол проходить мінімальний пресистемний метаболізм. Абсолютна біодоступність таблетованої форми препарату становить 87 %. Їжа з високим вмістом жиру не впливає на фармакокінетичні властивості арипіразолу.

Розподіл

Арипіразол широко розподіляється у тканинах організму. Об'єм розподілу становить 4,9 л/кг, вказуючи на екстенсивний екстраваскулярний розподіл. При терапевтичних концентраціях більше 99 % арипіразолу та дегідроарипіразолу зв'язуються з білками сироватки, переважно з альбуміном.

Біотрансформація

Арипіразол активно метаболізується печінкою, перш за все трьома шляхами біотрансформації: дегідрогенізації, гідроксилування, N-деалкілуванням. За даними досліджень *in vitro*, ферменти CYP3A4 та CYP2D6 відповідають за дегідрогенізацію і гідроксилування арипіразолу, а N-деалкілування каталізується ферментом CYP3A4. Арипіразол є домінуючою речовиною лікарського препарату у великому колі кровообігу. У стійкому стані дегідроарипіразол, активний метаболіт, становить близько 40 % величини AUC арипіразолу в плазмі.

Виведення

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

Загальний кліренс арипіразолу становить 0,7 мл/хв/кг. В основному арипіразол виводиться через печінку.

Після однієї пероральної дози арипіразолу приблизно 27 % виводиться із сечею та приблизно 60 % із калом. Менше 1 % арипіразолу в незміненому вигляді виводиться з сечею, приблизно 18 % прийнятої дози в незміненому вигляді виводиться з калом.

Діти

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

Пацієнти похилого віку

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

Стать

Не виявлено відмінностей у фармакокінетичних властивостях арипіразолу 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 арипіразолу.

Раса

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

Ниркова недостатність

Фармакокінетичні характеристики арипіразолу та гідроарипіразолу виявилися подібними у хворих з гострою хворобою нирок, порівняно з молодими здоровими особами.

Печінкова недостатність

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 арипіразолу та гідроарипіразолу, однак дослідження проводилося лише на 3 пацієнтах з цирозом печінки класу С, що недостатньо для висновків.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Зилаксер[®] призначений для лікування шизофренії у дорослих.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Лікарський засіб Зилаксер[®] призначений для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та які відповідали на лікування арипіпразолом.

Протипоказання.

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

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 слід дотримуватися обережності при призначенні арипіпразолу з іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС, у зв'язку з можливими перехресними небажаними реакціями, такими як седативна дія.

Також необхідно відмовитись від вживання алкоголю під час терапії арипіпразолом. Слід з обережністю застосовувати арипіпразол у поєднанні з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT або порушують електролітний баланс.

Потенційний вплив інших лікарських засобів на дію арипіпразолу.

Інгібітор секреції соляної кислоти, антагоніст H₂-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.

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

Кетоконазол та інші інгібітори CYP3A4.

У осіб зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 може привести до появи більш високих концентрацій арипіпразолу в плазмі в порівнянні з такими у пацієнтів з активним метаболізмом CYP2D6. У разі необхідності одночасного застосування кетоконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 з арипіпразолом потенційні переваги повинні перевищувати можливі ризики для пацієнта. У разі одночасного використання арипіпразолу та кетоконазолу дозу арипіпразолу потрібно знизити приблизно наполовину. Інші потужні інгібітори CYP3A4, такі як ітраконазол та інгібітори протеази ВІЛ, теоретично можуть мати такі ж ефекти, отже потрібно аналогічно знижувати дози.

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

Можливе незначне підвищення концентрацій арипіпразолу у разі одночасного використання слабких інгібіторів CYP3A4 (наприклад дилтіазему чи есциталопраму) або CYP2D6.

Карбамазепін та інші інгібітори CYP3A4.

При комбінованому застосуванні карбамазепіну, потужного індуктора CYP3A4, і перорального арипіпразолу пацієнтам із шизофренією і шизоафективним розладом геометричні C_{max} і AUC арипіпразолу були на 68 % і 73 % нижчими порівняно з відповідними показниками при монотерапії арипіпразолом в дозі 30 мг. Середні геометричні C_{max} і AUC дегідроарипіпразолу при комбінованому застосуванні з карбамазепіном знижувалися на 69 % і 71 % порівняно з відповідними показниками 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 арипіпразолу. Після припинення прийому потужних індукторів CYP3A4 дозу арипіпразолу слід знизити до рекомендованої.

Вальпроат та літій.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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

Серотоніновий синдром.

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

Потенційний вплив арипіпразолу на дію інших лікарських засобів.

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

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

Особливості застосування.

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

Схильність до суїциду: суїцидальна поведінка притаманна пацієнтам з психотичними захворюваннями й афективними розладами і в деяких випадках спостерігалася невдовзі після початку застосування нейролептиків або переходу з одного нейролептика на інший нейролептик, включаючи лікування арипіпразолом. Лікування нейролептиками повинно супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, які належать до групи підвищеного ризику.

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

При лікуванні нейролептиками спостерігалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ).

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

Подовження інтервалу QT: арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, у сімейному анамнезі яких є випадки подовження інтервалу QT.

Пізня дискінезія: у разі появи симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, що приймає арипіпразол, слід розглянути доцільність зниження дози препарату або припинення лікування. Зазначені симптоми можуть тимчасово загостритися або навіть виникнути після припинення лікування.

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

Злякисний нейролептичний синдром (ЗНС): ЗНС являє собою комплекс симптомів, пов'язаний із застосуванням лікарських засобів-нейролептиків, який може мати летальний наслідок.

Клінічними проявами ЗНС є гіперпірексія (вкрай висока температура тіла), м'язова ригідність, змінений психічний статус і ознаки розладу вегетативної нервової системи (нестабільний пульс або кров'яний 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 пов'язані зі ЗНС. У разі появи у пацієнта симптомів ЗНС або дуже високої температури тіла з нез'ясованої причини без додаткових клінічних проявів ЗНС прийом усіх нейролептичних лікарських засобів, у тому числі арипіпразолу, необхідно припинити.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Епілептичні напади: спостерігалися нечасті випадки епілептичних нападів при лікуванні арипіпразолом. Тому арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією в анамнезі або наявністю станів, пов'язаних з епілептичними нападами.

Пацієнти літнього віку із психозом на тлі деменції.

Підвищена смертність: при застосуванні арипіпразолу в пацієнтів літнього віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера ризик летального наслідку підвищений. Хоча причини летальних наслідків були різними, більшість із них мала серцево-судинну (наприклад, серцева недостатність, раптова смерть) або інфекційну (наприклад, пневмонія) природу.

Небажані реакції цереброваскулярного характеру: у пацієнтів похилого віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера спостерігалися небажані реакції цереброваскулярного типу (наприклад інсульт, транзиторна ішемічна атака), у тому числі з летальним наслідком.

Був відзначений виражений зв'язок між дозами препарату і появою небажаних реакцій цереброваскулярного типу в пацієнтів, які приймали арипіпразол.

Арипіпразол не показаний для лікування психозу на тлі деменції.

Гіперглікемія і цукровий діабет: гіперглікемія, у деяких випадках надзвичайно тяжка і пов'язана з кетоацидозом або гіперосмолярною комою, у т. ч. з летальним наслідком, була відзначена у пацієнтів, які приймали атипіві нейролептики, у тому числі арипіпразол. Фактори ризику тяжких ускладнень включають ожиріння і наявність діабету в сімейному анамнезі. Відсутня точна порівняльна оцінка ризиків небажаних реакцій, пов'язаних із гіперглікемією, у пацієнтів, які використовували арипіпразол та інші атипіві 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 потрібно регулярно контролювати щодо підвищення рівня глюкози.

Гіперчутливість: при використанні арипіпразолу можуть розвиватися реакції гіперчутливості.

Збільшення маси тіла: у пацієнтів із шизофренією і біполярною манією часто спостерігається збільшення маси тіла внаслідок супутніх захворювань, застосування нейролептиків, які, як відомо, викликають збільшення маси тіла, а також нездорового способу життя — це явище може призвести до серйозних ускладнень. При лікуванні арипіпразолом випадки збільшення маси тіла, як правило, спостерігалися у пацієнтів зі значними факторами ризику, такими як діабет, порушення з боку щитовидної залози або аденома гіпофіза в анамнезі.

Арипіпразол не спричинює клінічно значимого збільшення маси тіла у дорослих.

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

Патологічна схильність до азартних ігор та інші порушення контролю імпульсної поведінки: пацієнти можуть відчувати підвищений потяг до азартних ігор та неможливість контролювати цей потяг під час прийому арипіпразолу. Також відомо про посилення сексуального потягу, компульсивні покупки, запої або переїдання та інші імпульсивні і компульсивні способи поведінки. Під час лікування арипіпразолом лікарям важливо запитати пацієнтів або їхніх доглядачів про розвиток нових або посилення наявних потягів: потягу до азартних ігор, сексуального потягу, компульсивних покупок, запоїв чи переїдання тощо. Симптоми розладу імпульсного контролю можуть бути пов'язані з основним розладом; однак у деяких випадках вказані порушення зникали при зменшенні дози або припиненні прийому ліків. Порушення імпульсного контролю можуть завдати шкоди пацієнту та іншим, якщо їх не розпізнати. Слід розглянути питання про зменшення дози або припинення прийому ліків, якщо у пацієнта виникають такі розлади під час прийому арипіпразолу (див. «Побічні реакції»).

Падіння: арипіпразол може спричинити сонливість, постуральну гіпотензію, рухову та сенсорну нестабільність, що може призвести до падінь. Слід бути обережними при лікуванні пацієнтів із підвищеним ризиком (наприклад, пацієнтів похилого віку або ослаблених пацієнтів), призначаючи меншу початкову дозу (див. «Спосіб застосування та дози»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Лактоза: Зилаксер[®] містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження застосування арипіпразолу вагітним жінкам. Повідомлялось про вроджені аномалії, проте причинного зв'язку з арипіпразолом не було встановлено. Дослідження на тваринах не виключили потенційний несприятливий вплив на внутрішньоутробний розвиток. Пацієнтам слід рекомендувати попереджати свого лікаря, якщо вони завагітніли або мають намір завагітніти під час лікування арипіпразолом. У зв'язку з недостатністю даних щодо безпеки для людей і проблемами, виявленими репродуктивними дослідженнями на тваринах, цей препарат не слід застосовувати при вагітності, крім випадків, коли очікувана користь чітко виправдовує потенційний ризик для плода.

У новонароджених, матері яких приймали антипсихотичні засоби (включаючи арипіпразол) протягом третього триместру вагітності, існує ризик виникнення побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або синдром відміни, які після пологів можуть змінюватися за тяжкістю та тривалістю. Повідомлялось про ажитацію, гіпертензію, гіпотонію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес або порушення харчування. Отже, новонароджені повинні перебувати під пильним наглядом.

Арипіпразол та його метаболіти потрапляють у грудне молоко. Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/утримання від терапії арипіпразолом повинно бути прийняте з огляду на користь від грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки.

Фертильність

За даними досліджень репродуктивної токсичності, арипіпразол не погіршував фертильність.

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

Арипіпразол має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами, оскільки може спричиняти побічні ефекти з боку нервової системи та зорові ефекти, такі як седація, сонливість, синкопе, погіршення зору, диплопія (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Шизофренія: рекомендована початкова доза лікарського засобу Зилаксер[®] становить 10 або 15 мг/добу з підтримуючою дозою 15 мг/добу один раз на добу незалежно від прийому їжі.

Лікарський засіб Зилаксер[®] ефективний в діапазоні дозування від 10 до 30 мг/добу. Більша ефективність доз, що перевищують добову дозу 15 мг, не була продемонстрована, хоча для окремих пацієнтів більш високі дози можуть бути корисними. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу: рекомендована початкова доза лікарського засобу Зилаксер[®] становить 15 мг один раз на добу незалежно від прийому їжі при монотерапії або комбінованій терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Для окремих пацієнтів можуть бути корисними більш високі дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Запобігання новим маніакальним епізодам при біполярному розладі I типу: для запобігання рецидивам маніакальних епізодів у пацієнтів, які отримують арипіпразол як монотерапію або у складі комбінованої терапії, лікування продовжують у тій самій дозі. Коригування добової дози,



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



в тому числі зниження дози, слід розглядати на основі клінічного стану.

Печінкова недостатність

Пацієнтам з легкою або помірною печінковою недостатністю корекція дозування не потрібна. Щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю наявних даних недостатньо, щоб надати рекомендації. У таких пацієнтів дозування повинно здійснюватися з обережністю, особливо це стосується застосування максимальної добової дози 30 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Ниркова недостатність

Пацієнтам з нирковою недостатністю корекція дозування не потрібна.

Пацієнти похилого віку

Ефективність і безпека лікарського засобу Зилаксер[®] при лікуванні шизофренії та біполярного розладу I типу у пацієнтів віком від 65 років не встановлена. Через більшу чутливість цієї групи пацієнтів при наявності клінічних факторів слід розглянути зменшення початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать

Пацієнти чоловічої і жіночої статі не потребують корекції дозування залежно від статі (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Куріння

З огляду на метаболічний шлях арипіпразолу корекція дози для курців не потрібна (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Коригування дози у зв'язку із взаємодією

При одночасному призначенні з арипіпразолом сильнодіючих інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 дозу арипіпразолу потрібно зменшити. Після відміни в складі комбінованої терапії інгібітора CYP3A4 або CYP2D6 дозу арипіпразолу необхідно збільшити (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При одночасному застосуванні з арипіпразолом сильнодіючих індукторів CYP3A4 дозу арипіпразолу потрібно збільшити. Після відміни в складі комбінованої терапії індуктора CYP3A4 дозу арипіпразолу необхідно зменшити до рекомендованої дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування арипіпразолу дітям не вивчалася.

Передозування.

У дорослих пацієнтів описано випадки навмисного або випадкового гострого передозування арипіпразолу у дозах до 1260 мг без подальшого летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були летаргія, підвищений кров'яний тиск, сонливість, тахікардія, нудота, блювання і діарея.

Окрім цього були отримані дані про випадкове передозування арипіпразолу (у дозі до 195 мг) у дітей, що не мало летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були сонливість, короткочасна втрата свідомості та екстрапірамідні симптоми.

Лікування передозування повинно включати підтримуючу терапію, забезпечення прохідності дихальних шляхів, оксигенотерапію, штучну вентиляцію легень, а також контроль симптомів. Слід брати до уваги можливість передозування кількох лікарських засобів. Через це необхідно негайно розпочати контроль стану серцево-судинної системи, що повинен включати моніторинг ЕКГ для виявлення можливих аритмій.

Після підтвердженого або імовірного передозування арипіпразолу 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.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье



Хоча інформація про вплив гемодіалізу на лікування передозування арипіпразолу відсутня, малоімовірно, щоб гемодіаліз міг бути корисним у лікуванні передозування, оскільки арипіпразол у значній мірі зв'язується з білками плазми.

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями були акатизія і нудота, які проявлялися у більш ніж 3 % пацієнтів, що приймали арипіпразол перорально.

У таблиці нижче наведено побічні явища, які спостерігалися під час клінічних випробувань та під час післяреєстраційного застосування арипіпразолу. Частоту побічних реакцій, про які повідомлялося у післяреєстраційний період, з доступних даних оцінити неможливо.

Системи органів	Часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$)	Невідомо (неможливо оцінити на підставі доступних даних)
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи			лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія
З боку імунної системи			алергічні реакції (наприклад, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк включаючи розпухлий язик, набряк язика, набряк обличчя, свербіж або кропив'янку)
З боку ендокринної системи		гіперпролактинемія, зниження рівня пролактину у крові	діабетичний кетоацидоз, діабетична гіперосмолярна кома
Порушення обміну речовин і харчування	цукровий діабет	гіперглікемія	збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, анорексія, гіпонатріємія,
З боку психіки	збудження, нервозність, безсоння	депресія, гіперсексуальність	патологічна пристрасть до азартних ігор, агресія, спроба суїциду, суїцидальні думки, самогубство (див. розділ «Особливості застосування»), порушення імпульсивного контролю, переїдання, оніоманія, поріоманія, ажитація, нервовість
З боку нервової системи	акатизія, екстрапірамідний розлад, тремор, головний біль, седативний ефект, сонливість, запаморочення	пізня дискінезія, дистонія, синдром неспокійних ніг	розлади мови, злоякісний нейрорептичний синдром (ЗНС), великі судомні напади, серотоніновий синдром
З боку органів зору	розмитий зір	диплопія, світлобоязнь	окулогірний криз
З боку серця		тахікардія	подовження інтервалу QT, шлуночкові аритмії, раптова смерть, зупинка серця, шлуночкова тахікардія типу «пірует», брадикардія
З боку судин		ортостатична	синкопе, артеріальна гіпертензія,

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

		гіпотензія	венозна тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен)
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		гикавка	спазм ротоглотки, ларингоспазм, аспіраційна пневмонія
З боку травної системи	запор, диспепсія, нудота, гіперсекреція слини, блювання		панкреатит, дисфагія, абдомінальний дискомфорт, дискомфорт у шлунку, діарея
Гепатобіліарні порушення			печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), підвищення рівня лужної фосфатази
З боку шкіри і підшкірної клітковини			висипання, реакції фоточутливості, алопеція, гіпергідроз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром)
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини			рабдоміоліз, міалгія, скутість
З боку сечовидільної системи			нетримання сечі, затримка сечі
Вагітність, післяпологовий період і перинатальні стани			абстинентний синдром новонароджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			пріапізм
Загальні розлади			розлади терморегуляції (наприклад, гіпотермія, гіпертермія), біль у грудях, периферичні набряки
Результати лабораторних досліджень			підвищений рівень креатинфосфокінази, підвищений рівень глюкози в крові, коливання рівня глюкози в крові, підвищення рівня

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доষе

Опис окремих побічних реакційЕкстрапірамідні симптоми (ЕПС)

Шизофренія. У 52-тижневому контрольованому дослідженні у пацієнтів, які отримували арипіпразол, частота розвитку ЕПС, включаючи паркінсонізм, акатизію, дистонію та дискінезію, була нижчою (25,7 %) порівняно з пацієнтами, які отримували галоперидол (57,3 %). У тривалому 26-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні частота ЕПС була 19 % 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 напруги горла, утруднене ковтання, утруднене дихання та/або висовування язика. Хоча ці симптоми можуть проявлятися при низьких дозах, вони виникають частіше і з більшою вираженістю при більш високих дозах антипсихотичних лікарських засобів першого покоління. Підвищений ризик виникнення гострої дистонії спостерігається у чоловіків та пацієнтів молодших вікових груп.

Пролактин

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

Лабораторні параметри

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

Пацієнти дитячого вікуШизофренія 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

зустрічалися часто і частіше спостерігалися у дітей і підлітків, порівняно з групою, яка одержувала плацебо: зниження маси тіла, підвищення рівня інсуліну в крові, аритмія і лейкопенія.

В об'єднаній групі підлітків із шизофренією у віці 13–17 років 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 за участю підлітків (у віці 13–17 років) із шизофренією і біполярним розладом, які отримували арипіпразол, частота зниження рівня пролактину у дівчаток (< 3 нг/мл) і хлопчиків (< 2 нг/мл) становила 37,0 % і 59,4 % відповідно.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу у підлітків віком від 13 років

Частота та тип побічних реакцій у підлітків із біполярним розладом I типу були подібними до таких у дорослих, за винятком таких побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$) — сонливість (23,0 %), екстрапірамідні розлади (18,4 %), акатизія (16,0 %) та втома (11,8 %); часто ($\geq 1/100$, <1/10) — біль у верхній частині живота, підвищене серцебиття, збільшення маси тіла, підвищення апетиту, посмикування м'язів та дискінезія.

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 склало 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 сексуального потягу (гіперсексуальність), схильність до компульсивних покупок і компульсивного переїдання.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье



Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Дата останнього перегляду.



Текст узгоджено
14.03.2023

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє