ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Разрешение №
BG/MA/MP - 73122-3 08-10-2026
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20150377/48

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗИКАЛОР 10 mg таблетки
ZYKALOR 10 mg tablets

ЗИКАЛОР 15 mg таблетки
ZYKALOR 15 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка ЗИКАЛОР 10 mg съдържа 10 mg арипипразол (aripiprazole).
Всяка таблетка ЗИКАЛОР 15 mg съдържа 15 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
Всяка таблетка ЗИКАЛОР 10 mg съдържа 62.33 mg лактоза.
Всяка таблетка ЗИКАЛОР 15 mg съдържа 93.42 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

ЗИКАЛОР 10 mg: Розови, правоъгълни таблетки с приблизителен размер 8.5 x 4.0 mm и делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

ЗИКАЛОР 15 mg: Светложълти, кръгли таблетки с приблизителен диаметър 7.0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ЗИКАЛОР е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на и над 15 години.
ЗИКАЛОР е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполярно разстройство тип I и за превенция на нови манийни епизоди при възрастни, които страдат предимно от манийни епизоди и чиито манийни епизоди се повлияват от лечение с арипипразол (вижте точка 5.1).
ЗИКАЛОР е показан за лечение до 12 седмици на умерени до тежки манийни епизоди при биполярно разстройство тип I при юноши на и над 13 години (вижте точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Възрастни
Шизофрения: препоръчаната начална доза ЗИКАЛОР е 10 mg или 15 mg дневно, с поддържаща дневна доза 15 mg, приемана веднъж дневно, независимо от храненето. ЗИКАЛОР е ефикасен в дозов интервал 10 mg до 30 mg дневно. Не е наблюдавана повишена ефикасност при дневни дози по-високи от 15 mg, въпреки че при отделни пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да превишава 30 mg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Манийни епизоди при биполярно разстройство тип I: препоръчаната начална доза ЗИКАЛОР е 15 mg, приемана веднъж дневно, независимо от храненето, като монотерапия или комбинирана терапия (вижте точка 5.1). При някои пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да превишава 30 mg.

Превенция на рецидиви на манийни епизоди при биполярно разстройство тип I: за превенция на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, които са лекувани с арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, терапията трябва да продължи със същата доза. Промени в дневната доза, включително понижаване на дозата, трябва да се обмислят в зависимост от клиничното състояние.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на и над 15 години: препоръчаната доза ЗИКАЛОР е 10 mg, приложена веднъж дневно, незивисимо от храненето. Лечението трябва да започне с доза от 2 mg (като се използва арипипразол перорален разтвор 1 mg/ ml) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg в продължение на още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. Постигане на доза от 2 mg дневно за два дни не е възможно със ЗИКАЛОР. Трябва да се използва друг подходящ продукт при дозиране 2 mg дневно. При необходимост, последващо титриране на дозата трябва да се извършва с интервали на увеличение от 5 mg, като не се превишава препоръчителната максимална дневна доза от 30 mg (вижте точка 5.1). ЗИКАЛОР е ефикасен в дозов интервал 10 mg до 30 mg дневно. Не е наблюдавана повишена ефикасност при дневни дози по-високи от 10 mg, въпреки че при отделни пациенти по-високи дози може да са от полза.ЗИКАЛОР не се препоръчва за лечение на пациенти с шизофрения под 15-годишна възраст поради липса на достатъчно данни за безопасност и ефикасност (вижте точки 4.8 и 5.1).

Манийни епизоди при биполярно разстройство тип I при юноши на и над 13 години: препоръчаната доза ЗИКАЛОР е 10 mg, приемана веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението трябва да започне с доза от 2 mg (като се използва арипипразол перорален разтвор 1 mg/ ml) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg в продължение на още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. Постигане на доза от 2 mg дневно за два дни не е възможно със ЗИКАЛОР. Трябва да се използва друг подходящ продукт при дозиране 2 mg дневно. Продължителността на лечението трябва да е минималната необходима за контролиране на симптомите и не трябва да превишава 12 седмици. Не е наблюдавана повишена ефикасност при дневни дози по-високи от 10 mg, а дневна доза от 30 mg се асоциира със значително повишен риск от сериозни нежелани реакции като екстрапирамидни събития, сънливост, отпадналост и повишаване на теглото (вижте точка 4.8). Поради тази причина дози по-високи от 10 mg дневно трябва да бъдат прилагани само при изключителни случаи и под стриктно клинично мониториране (вижте точки 4.4, 4.8 и 5.1). По-младите пациенти са изложени на риск от нежелани лекарствени реакции, свързани с арипипразол. Поради тази причина ЗИКАЛОР не се препоръчва за употреба при пациенти под 13-годишна възраст (вижте точки 4.8 и 5.1).

Раздразнителност, свързана с аутизъм: безопасността и ефикасността на арипипразол при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена. Наличните към момента данни са описани в точка 5.1, но не може да бъде дадена препоръка по отношение на дозировката.

Тикове, асоциирани със Синдрома на Турет: безопасността и ефикасността на арипипразол при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години не са установени. Наличните към момента данни са описани в точка 5.1, но не може да бъде направена препоръка за дозировка.

Специални популации

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Чернодробно увреждане
Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане не са налични достатъчно данни, за да бъдат дадени препоръки. При тези пациенти дозата трябва да се определя внимателно. Въпреки това, при пациенти с тежко чернодробно увреждане максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вижте точка 5.2).

Бъбречно увреждане
Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Пациенти в старческа възраст
Безопасността и ефикасността на арипипразол за лечение на шизофрения или манийни епизоди при биполярно разстройство тип I при пациенти на и над 65 години не е установена. Във връзка с по-голямата чувствителност на тази популация, трябва да се има предвид започване на лечението с по-ниска начална доза, когато това е клинично оправдано (вижте точка 4.4).

Пол
Не е необходимо адаптиране на дозата при жени в сравнение с мъже (вижте точка 5.2).

Пушене
Съобразно метаболитния път на арипипразол не е необходимо адаптиране на дозата при пушачи (вижте точка 4.5).

Адаптиране на дозата поради взаимодействия
В случай на съвместно приложение на силни CYP3A4 или CYP2D6 инхибитори и арипипразол, дозата арипипразол трябва да бъде понижена. При преустановяване приема на CYP3A4 или CYP2D6 инхибитор в комбинираната терапия дозата арипипразол трябва да бъде повишена (вижте точка 4.5). В случай на съвместно приложение на силни CYP3A4 индуктори и арипипразол, дозата арипипразол трябва да бъде повишена. При преустановяване приема на CYP3A4 индуктор в комбинираната терапия дозата арипипразол трябва да бъде понижена до препоръчителната доза (вижте точка 4.5).

<u>Начин на приложение</u>
ЗИКАЛОР таблетки са за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотичното лечение, подобряването на клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици, като през този период пациентите трябва да бъдат под постоянно наблюдение.

<u>Суицидно поведение</u>
Появата на суицидно поведение е присъща за психичните заболявания и афективните разстройства и в някои случаи е съобщавано скоро след започване или промяна на лечението с антипсихотици, включително и при лечение с арипипразол (вижте точка 4.8). Антипсихотичната терапия трябва да бъде съпътствана от наблюдение на високорисковите пациенти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Сърдечно-съдови нарушения
Арипипразол трябва да се прилага с внимание при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване, състояния, които предразполагат към хипотония (дехидратация, хиповолемия или лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или хипертония, в това число ускорена или злокачествена.
При употребата на антипсихотични лекарствени продукти са съобщавани случаи на венозен тромбемболизъм (ВТЕ). Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици, често се наблюдават придобити рискови фактори за ВТЕ, всички рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат установени преди и по време на лечението с арипипразол и да бъдат взети превантивни мерки.

Удължаване на QT интервала
При клиничните изпитвания на арипипразол честотата на удължен QT интервал е била сравнима с тази при плацебо. Арипипразол трябва да се прилага с внимание при пациенти с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала (вижте точка 4.8).

Тардивна дискинезия
При клиничните изпитвания с продължителност една година или по-малко нечесто е съобщавано за необходимост от лечение на появила се по време на лечението с арипипразол дискинезия. Ако се появят признаци или симптоми на дискинезия при пациент на лечение с арипипразол, трябва да се обмисли понижаване на дозата или преустановяване на лечението (вижте точка 4.8). Тези симптоми може временно да се влошат и дори да се появят след преустановяване на лечението.

Други екстрапирамидни симптоми
При педиатричните клинични изпитвания на арипипразол са наблюдавани акатизия и паркинсонизъм. Ако се появят признаци или симптоми на други ЕПС при пациент на лечение с арипипразол, трябва да се обмисли понижаване на дозата и внимателно клинично проследяване.

Невролептичен малигнен синдром (НМС, NMS)
НМС е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързан с антипсихотиците. При клиничните изпитвания са съобщавани редки случаи на НМС по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (неравномерен пулс или кръвно налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишени стойности на креатинин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Въпреки това са съобщавани също и повишени стойности на кретинин фосфокиназата и рабдомиолиза, които не са непременно свързани с НМС. Ако пациент развие признаци или симптоми, характерни за НМС, или необяснимо висока температура без други клинични прояви на НМС, лечението с всички антипсихотици, включително арипипразол, трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

Гърчове
При клиничните проучвания нечесто са съобщавани случаи на гърчове по време на лечението с арипипразол.
Поради това, арипипразол трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или състояния, свързани с гърчове (вижте точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция
Повишена смъртност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При три плацебо контролирани проучвания на арипипразол при пациенти в старческа възраст (n= 938; средна възраст: 82.4 години; възрастов интервал: 56-99 години) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите, лекувани с арипипразол са били изложени на повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. Смъртността при пациентите, лекувани с арипипразол е 3,5% в сравнение с 1,7% в плацебо групата. Независимо, че причините за смърт са различни, повечето случаи са свързани или със сърдечно-съдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт), или с инфекции (напр. пневмония) (вижте точка 4.8).

Цереброваскуларни нежелани реакции
При същите проучвания се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), включително и фатални случаи (средна възраст: 84 години; възрастов интервал: 78-88 години). Общо при 1,3% от пациентите, лекувани с арипипразол са съобщавани цереброваскуларни нежелани реакции в сравнение с 0,6% при пациентите, лекувани с плацебо в същите проучвания. Разликата не е статистически значима. Въпреки това, в едно клинично проучване с фиксирана доза се съобщава за значима връзка между дозовия отговор и цереброваскуларните нежелани реакции при пациенти, лекувани с арипипразол (вижте точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на пациенти с психоза вследствие на деменция.

Хипергликемия и захарен диабет
При пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително арипипразол са съобщавани случаи на хипергликемия, в някои случаи тежка и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома или смърт. Рисковите фактори, които могат да доведат до предразположение на пациентите към тежки усложнения, включват затлъстяване и фамилна анамнеза за диабет. В клиничните проучвания на арипипразол не са наблюдавани значими разлики в честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет) или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни данни за риска от свързани с хипергликемия нежелани реакции при пациентите, лекувани със арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с каквито и да е антипсихотици, включително арипипразол, трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като пациентите със захарен диабет или рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да бъдат проследявани за влошаване на глюкозния контрол (вижте точка 4.8).

Свръхчувствителност
При лечение с арипипразол могат да се появят реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вижте точка 4.8).

Повишаване на теглото
Увеличаване на теглото се наблюдава често при болни от шизофрения и биполярна мания поради съпътстващи заболявания, употреба на антипсихотици, за които е известно, че причиняват повишение на теглото, нездравословен начин на живот и може да доведе до тежки усложнения. Повишаване на теглото е съобщавано в постмаркетинговия период при пациенти, които приемат арипипразол. Когато има такива случаи, те обикновено са при пациенти със значителни рискови фактори като анамнеза за диабет, нарушения на щитовидната жлеза и аденом на хипофизата. При клиничните проучвания няма данни, че арипипразол предизвиква клинично значимо увеличение на теглото при възрастни (вижте точка 5.1). При клиничните проучвания при юноши с биполярна мания, арипипразол се асоциира с увеличение на теглото след 4-седмично лечение. Юношите с биполярна мания трябва да бъдат проследявани за увеличение на теглото. Ако увеличението на теглото е клинично значимо, трябва да се обмисли понижаване на дозата (вижте точка 4.8).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дисфагия
Лечението с антипсихотици, включително арипипразол се свързва с езофагеална неподвижност и аспирация. Арипипразол трябва да се прилага с внимание при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите
Пациентите могат да изпитват повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможността за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Другите съобщени влечения включват: повишени сексуални желания, компулсивно пазаруване, преяждане или компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Важно е лекарите, предписващи лекарството, да разпитват пациентите или техните болногледачи специално за развитието на ново или повишено влечение към хазарт, сексуални желания, компулсивно пазаруване, преяждане или компулсивно преяждане или други влечения по време на лечението с арипипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на разстройства в контрола на импулсите, могат да са свързани с основното заболяване; въпреки това, в някои случаи се съобщава за прекратяване на влеченията при намаляване на дозата или спиране на приема на лекарствения продукт. Разстройствата в контрола на импулсите могат да навредят на пациента и други хора, ако не бъдат разпознати. Обмислете намаляване на дозата или спиране на лекарството, ако пациентът развие подобни влечения, докато приема арипипразол (вижте точка 4.8).

Пациенти със съпътстващ синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD)
Въпреки че биполярното разстройство тип I често се съпътства от СХДВ, данните за съвместно приложение на арипипразол и стимуланти са изключително ограничени; поради тази причина е необходимо повишено внимание, когато тези лекарствени продукти са приемани едновременно.

Падания
Арипипразол може да причини сънливост, постурална хипотония, моторна и сензорна нестабилност, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, когато се лекуват пациенти с по-висок риск и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (напр. пациенти в старческа възраст или изтощени пациенти; вж точка 4.2).

ЗИКАЛОР таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

ЗИКАЛОР съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една таблетка, т.е. се счита, че не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради своя α1-адренергичен рецепторен антагонизъм арипипразол може да усили ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти.
Поради основния ефект на арипипразол върху централната нервна система (ЦНС) е необходимо внимание, когато арипипразол е прилаган в комбинация с алкохол или други влияещи върху ЦНС лекарствени продукти с потенциална възможност за поява на нежелани лекарствени реакции като седиране (вижте точка 4.8).
Необходимо е внимание, ако арипипразол е приеман съвместно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или причиняват електролитен дисбаланс.

Потенциал на други лекарствени продукти да въздействат върху арипипразол

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Инхибиторът на стомашната киселинност, Н2 антагониста фамотидин намалява скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект няма клинична значимост.
Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимите CYP2D6 и CYP3A4, но не CYP1A ензимите. Поради тази причина не се налага адаптиране на дозата при пушачи.

Хинидин и други CYP2D6 инхибитори
В клинично проучване при здрави субекти силният инхибитор на CYP2D6 (хинидин) повишава AUC на арипипразол със 107%, докато Cmax остава непроменена. AUC и Cmax на дехидро-арипипразол, активният метаболит се понижават съответно с 32% и 47%. Дозата арипипразол трябва да бъде понижена приблизително наполовина спрямо обичайната предписвана доза при съвместно приложение на арипипразол и хинидин. Очаква се други силни инхибитори на CYP2D6 като флуоксетин и пароксетин да имат сходни ефекти и, поради това се препоръчва да се приложи сходно понижение на дозата.

Кетоконазол и други CYP3A4 инхибитори
В клинично проучване при здрави субекти силният инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и Cmax с 63% и 37%, респективно. AUC и Cmax на дехидро-арипипразол се повишават със 77% и 43%, респективно. При слабите метаболизатори на CYP2D6 съвместното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол в сравнение с тези при бързите метаболизатори на CYP2D6. Когато се обмисля съвместно приложение на кетоконазол или друг силен инхибитор на CYP3A4 с арипипразол, потенциалните ползи трябва да надвишават потенциалните рискове за пациента. В случай на съвместно приложение на кетоконазол и арипипразол, дозата арипипразол трябва да бъде понижена приблизително наполовина спрямо обичайната предписвана доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP3A4 като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо да се приложи същото понижение на дозата (вижте точка 4.2). При преустановяване приема на инхибитори на CYP2D6 или CYP3A4 дозата арипипразол трябва да бъде повишена до нивата преди започване на съвместното лечение. Когато слаби инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем) или CYP2D6 (например есциталопрам) се прилагат съвместно със арипипразол може да се очакват слаби повишения в плазмените концентрации на арипипразол.

Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори
След съвместно приложение на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4, и перорален арипипразол на пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, измерените геометрични средни Cmax и AUC на арипипразол са били съответно 68% и 73% по-ниски в сравнение със случаите, в които арипипразол (30 mg) е приеман самостоятелно. Подобно на това, геометричните средни Cmax и AUC на дехидро-арипипразол след съвместен прием на карбамазепин са били съответно 69% и 71% по-ниски от тези след лечение само с арипипразол.
Дозата арипипразол трябва да се удвои при съвместно приложение на арипипразол и карбамазепин. Подобни ефекти може да се очакват и при съвместната употреба на арипипразол и други индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, невирапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. След преустановяване приема на силни индуктори на CYP3A4 дозата арипипразол трябва да бъде намалена до препоръчителната доза.

Валпроат и литий
При съвместно приложение на валпроат или литий с арипипразол не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол и поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато валпроат или литий се прилагат съвместно с арипипразол.

<u>Потенциал на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти</u>

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

В клиничните проучвания дневни дози 10 mg – 30 mg арипипразол не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението декстрометорфан/ 3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). В допълнение арипипразол и дехидро-арипипразол не показват потенциал за въздействие върху CYP1A2-медиирания метаболизъм *in vitro*. Поради това не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими взаимодействия с лекарствени продукти, медиирани от тези ензими.

Когато арипипразол се приема съвместно с валпроат, литий или ламотригин не са наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий и ламотригин.

Серотонинов синдром
Съобщавани са случаи на серотонинов синдром при пациенти, които приемат арипипразол, като е възможна поява на признаци или симптоми на това състояние особено при съвместно приложение на други серотонинергични лекарствени продукти като селективни инхибитори на обратното захващате на серотонина/ норадреналина (СИОЗС/ СИОЗСН) или други лекарствени продукти, за които е известно ,че повишават концентрациите на арипипразол (вижте точка 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания на арипипразол при бременни жени. Съобщавани са конгенитални аномалии; въпреки това не може да се установи причинна връзка с арипипразол.
Проучванията при животни не могат да изключат появата на потенциална токсичност (вижте точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да уведомят лекуващия лекар, ако забременеят или планират бременност по време на лечението с арипипразол. Поради липсата на достатъчно информация на безопасността при хора и поради опасения, възникнали при репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако очакваните ползи ясно оправдават потенциалния риск за плода.

При новородените, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през третия триместър на бременността, съществува риск от нежелани лекарствени реакции включително екстрапирамидни симптоми и/ или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Съобщавани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушения в храненето. Поради това новородените трябва да бъдат внимателно проследявани (вижте точка 4.8).

Кърмене
Арипипразол/ метаболитите на арипипразол се отделят в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/преустанови терапия с арипипразол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет
Арипипразол не увреждa фертилитета въз основа на данни от проучвания за репродуктивна токсичност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Арипипразол повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини в резултат на потенциалните ефекти върху нервната система и зрението като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение, диплопия (вижте точка 4.8).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в плацебо контролираните изпитвания са акатизия и гадене, всяка появяваща се при повече от 3% от пациентите, лекувани с арипипразол перорално.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с арипипразол са изброени в таблица по-долу. Таблицата се основава на нежелани събития, докладвани по време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба.

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, не може да бъде определена, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Следователно честотата на тези нежелани събития се определя като „с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)“.

	Чести	**Нечести**	**С неизвестна честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, алергичен пруритус или уртикария)
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия Понижен пролактин в кръвта	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатриемия Анорексия
Психични нарушения	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вижте точка 4.4) Хазартна зависимост

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	Чести	Нечести	С неизвестна честота
			Разстройство в контрола на импулсите Преяждане Компулсивно пазаруване Пориомания Агресия Възбуда Нервност
Нарушения на нервната система	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (NMS) Генерализирани тонично-клонични припадъци тип “grand mal” Серотонинов синдром Нарушения на говора
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Диплопия Фотофобия	Окулогирична криза
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Внезапна смърт, необяснима Полиморфна камерна тахикардия (Torsades de pointes) Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
Стомашно-чревни нарушения	Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане		Панкреатит Дисфагия Диария Коремен дискомфорт Стомашен дискомфорт

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция Хиперхидроза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инконтиненция на урина Задържане на урина
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			Синдром на отнемане при новородени (вижте точка 4.6)
Нарушения на репродуктивната система и гърдите			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора		Нарушения в терморегулацията (например хипотермия, пирексия) Болка в гърдите Периферен оток
Изследвания			Намаляване на теглото Увеличаване на теглото Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) Повишена аспартат аминотрансфераза (AST)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	Чести	Нечести	С неизвестна честота
			Повишена гама глутамил трансфераза (GGT) Повишена алкална фосфатаза Удължен QT интервал Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флуктуация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

Описание на избрани нежелани реакции

Възрастни

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС, EPS):

Шизофрения – при продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25.8%) на ЕПС, включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия в сравнение с пациентите, лекувани с халоперидол (57.3%). При продължително, 26-седмично плацебо контролирано проучване, честотата на ЕПС е била 19% при пациентите, лекувани с арипипразол, и 13.1% при пациентите на плацебо. При друго продължително, 26-седмично контролирано проучване, честотата на ЕПС е била 14.8 % при пациентите, лекувани с арипипразол, и 15.1% при пациентите, лекувани с оланзапин.

Манийни епизоди при биполярно разстройство тип I – при 12-седмично контролирано проучване честотата на ЕПС е била 23.5% при пациентите, лекувани с арипипразол, и 53.3% при пациентите на халоперидол. При друго 12-седмично проучване честотата на ЕПС е била 26.6% при пациентите на арипипразол и 17.6% при тези, лекувани с литий. При дългосрочната 26-седмична поддържаща фаза на плацебо контролирано проучване честотата на ЕПС е била 18.2% при пациентите на арипипразол и 15.7% при пациентите на плацебо.

Акатизия

При плацебо контролираните проучвания честотата на акатизия при пациентите с биполярно разстройство е била 12.1% при арипипразол и 3.2% при плацебо. При пациентите с шизофрения честотата на акатизия е била 6.2% при арипипразол и 3.0% при плацебо.

Дистония

Реакция, свързана с лекарствения клас: Симптомите на дистония, удължени абнормни контракции на мускулни групи, могат да се проявят при чувствителни индивиди през първите няколко дни от лечението. Симптомите на дистония включват: спазъм на мускулите на врата, понякога прогресиращ до стягане в гърлото, трудности при преглъщане, затруднено дишане и/ или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да се появят при ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежки при по-мощните и прилагани във високи дози антипсихотични лекарствени продукти от първа генерация. Повишен риск от остра дистония е наблюдаван при мъже и при пациентите в по-млада възраст.

Пролактин

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При клинични проучвания при одобрените показания и в постмаркетинговия период при приложение на арипипразол са наблюдавани както повишение, така и понижение в нивата на серумен пролактин в сравнение с изходните стойности (вижте точка 5.1).

Лабораторни параметри
При сравнение между арипипразол и плацебо по отношение на броя пациенти, при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните параметри (вижте точка 5.1), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишени нива на КФК (креатинин фосфокиназата), обикновено преходни и асимптоматични, са наблюдавани при 3.5% от пациентите, лекувани с арипипразол, в сравнение с 2.0% от пациентите, получавали плацебо.

Педиатрична популация
Шизофрения при юноши на и над 15 години
При краткосрочно плацебо контролирано клинично изпитване, включващо 302 юноши (13-17 години) с шизофрения, честотата и видът на нежеланите реакции са били сходни с тези при възрастни с изключение на следните реакции, които са съобщавани по-често при юноши, които приемат арипипразол, отколкото при възрастни, които приемат арипипразол (и по-често отколкото при плацебо): сънливост/ седиране и екстрапирамидни нарушения са съобщавани много често (≥ 1/10), а сухота в устата, повишен апетит и ортостатична хипотония са съобщавани често (≥ 1/100, < 1/10).
Профилът на безопасност при 26-седмично отворено разширено изпитване е бил сходен с този, наблюдаван в краткосрочно плацебо контролирано изпитване.
Профилът на безопасност на дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване е също сходен, с изключение на следните реакции, които се съобщават по-често, отколкото при педиатрични пациенти, приемащи плацебо: често се съобщава за намаляване на теглото, повишаване на инсулина в кръвта, аритмия и левкопения (≥ 1/100, < 1/10).

В избрана юношеска популация с шизофрения (13-17 години) с експозиция до 2 години, честотата на ниски нива на серумен пролактин при юноши от женски пол (<3 ng/ml) и мъжки пол (<2 ng/ml) е била съответно 29.5% и 48.3%. В юношеската популация (13-17 години) с шизофрения, с експозиция на арипипразол от 5 mg до 30 mg в продължение на най-много 72 месеца, честотата на ниски нива на серумен пролактин при юношите от женски пол (<3 ng/ml) и мъжки пол (<2 ng/ml) е била съответно 25.6% и 45.0%.

В две дългосрочни проучвания при юноши (13-17 години) с шизофрения и пациенти с биполярно разстройство, лекувани с арипипразол, честотата на ниски серумни нива на пролактин при жени (<3 ng/ml) и мъже (<2 ng/ ml) е съответно 37,0% и 59,4%.

Манийни епизоди при биполярно разстройство тип I при юноши на и над 13 години
Честотата и видът на нежелани реакции при юноши с биполярно разстройство тип I са били сходни с тези, наблюдавани при възрастни, с изключение на следните реакции: много чести (≥ 1/10) сънливост (23.0%), екстрапирамидно нарушение (18.4%), акатизия (16.0%) и умора (11.8%); и чести (≥ 1/100,< 1/10) болка в горната част на корема, ускорен пулс, увеличение на теглото, повишен апетит, потръпване на мускулите и дискинезия.

Следните нежелани реакции са имали вероятен дозозависим характер: екстрапирамидно нарушение (честота е била 10 mg – 9.1%, 30 mg – 28.8%, плацебо – 1.7%,); и акатизия (честота е била 10 mg – 12.1%, 30 mg – 20.3%, плацебо – 1.7%).

Средните промени в телесното тегло при юноши с биполярно разстройство тип I на 10 и 30 седмица на арипипразол са били 2.4 kg и 5.8 kg, а за плацебо – съответно 0.2 kg и 2.3 kg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

В педиатричната популация сънливост и умора са наблюдавани по-често при пациенти с биполярно разстройство в сравнение с пациенти с шизофрения.

В педиатричната популация (10 – 17 години) с биполярно разстройство с експозиция до най-много 30 седмици, честотата на ниски нива на серумен пролактин при юноши от женски пол (<3 ng/ml) и мъжки пол (<2 ng/ml) е била съответно 28.0% и 53.3%.

Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите
Възможна е поява на хазартна зависимост, хиперсексуалност, компулсивно пазаруване и преяждане или компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с арипипразол (вижте точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8,
1303 София,
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми
При клиничните проучвания и в постмаркетинговия опит е установено случайно или умишлено остро предозиране с арипипразол при възрастни с дози до 1260 mg без фатални случаи. Потенциалните клинично значими наблюдавани признаци и симптоми включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. В допълнение са съобщавани и случаи на случайно предозиране само с арипипразол (до 195 mg) при деца без фатални случаи. Потенциално сериозните клинични признаци и симптоми включват сънливост, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

Лечение при предозиране
Овладяването на предозирането трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване проходимостта на дихателните пътища, оксигенация и вентилация и овладяване на симптомите. Трябва да бъде обмислена възможността за употреба на няколко лекарствени продукта. Поради тази причина незабавно трябва да се предприеме мониториране на сърдечно-съдовата функция, което включва непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавяне на потенциални аритмии. След потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване на пациента до неговото пълно възстановяване.
Активен въглен (50 g), приложен един час след прием на арипипразол, понижава Cmax на арипипразол с приблизително 51%, което предполага, че активният въглен може да е ефективен при лечение на предозиране.

Хемодиализа
Въпреки че няма данни за ефекта на хемодиализата при лечение на предозиране с арипипразол, не се очаква хемодиализата да бъде полезна в случая, тъй като арипипразол се свързва във висока степен с плазмените протеини.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX12

Механизъм на действие
Предполага се, че ефикасността на арипипразол при шизофрения и биполярно разстройство тип I се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите D2 и серотониновите 5-HT1A рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите 5-HT2A рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперактивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите D2 и D3, серотониновите 5-HT1A и 5-HT2A рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D4, серотониновите 5-HT2C и 5-HT7, алфа-1 адренергичните и H1 хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с рецептори, различни от допаминовите и серотониновите подтипове може да обясни някои от останалите клинични ефекти на арипипразол.
Дози арипипразол в диапазона 0.5 mg – 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави субекти в продължение на 2 седмици са предизвикали дозо-зависимо понижение в свързването на 11C-раклоприд, специфичен D2/D3 рецепторен лиганд в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

Клинична ефикасност и безопасност
Възрастни
Шизофрения
При три краткосрочни (4 до 6 седмици) плацебо контролирани проучвания, включващи 1 228 възрастни пациента с шизофрения, проявяваща се с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се асоциира със статистически значимо по-голямо подобрение на психичните симптоми в сравнение с плацебо.

Арипипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрение при продължително лечение на възрастни пациети, показали отговор при започване на лечението. При халоперидол контролирано проучване броят на пациентите, при които отговорът спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52 седмици е сходен при двете групи (арипипразол 77% и халоперидол 73%). Броят на пациентите, завършили проучването е значително по-висок при пациентите на арипипразол (43%) в сравнение с халоперидол (30%). Резултатите от скалите, използвани за проследяване на вторичните критерии, включително PANSS и Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) показват значително подобрение спрямо халоперидол.

При 26-седмично, плацебо контролирано проучване при стабилизирани възрастни пациенти с хронична шизофрения, арипипразол е показал значително по-голямо редуциране на честотата на пристъпите, 34% в групата на арипипразол и 57% при плацебо.

Увеличение на теглото
При клиничните проучвания арипипразол не води до клинично значимо повишение на теглото. При 26-седмично, оланазапин контролирано, двойносляпо, мултинационално проучване на шизофренията, включващо 314 възастни пациенти и увеличение на теглото като първична крайна точка, съществено по-малък брой пациенти са имали минимално 7% увеличение на теглото от изходните стойности (например, увеличение на теглото с поне 5.6 кг при средно изходно ниво 80.5

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

кг) при арипипразол (N= 18, или 13% от оценяваните пациенти) в сравнение с оланзапин (N= 45, или 33% от оценяваните пациенти).

Липидни параметри
В обобщен анализ на липидните параметри от плацебо контролираните клинични проучвания при възрастни няма данни, че арипипразол причинява клинично значими промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, липопротеините с висока плътност (HDL) и липопротеините с ниска плътност (LDL).

Пролактин
Нивата на пролактин са оценявани във всички проучвания за всички дози арипипразол (n=28,242). Случаите на хиперпролактинемия или увеличаване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол (0,3%) са равни на тези при плацебо (0,2%). При пациенти, които приемат арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 42 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 34 дни.

Случаите на хипопролактинемия или намаляване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол са 0,4% в сравнение с 0,02% при пациенти, лекувани с плацебо. При пациенти, получаващи арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 30 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 194 дни.

Манийни епизоди при биполярно разстройство тип I
При две 3-седмични, плацебо контролирани изпитвания на монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно разстройство тип I арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на манийните симптоми за 3 седмици. Тези изпитвания са включвали пациенти с или без психотични симптоми и с или без бързо циклично протичане.

При едно 3-седмично плацебо контролирано изпитване на монотерапия с фиксирана доза при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно разстройство тип I арипипразол не е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо.

При две 12-седмични, контролирани с плацебо и активно вещество изпитвания на монотерапия при пациенти с маниен ии смесен епизод на биполярно разстройство тип I, с или без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект, сравним с литий или халоперидол, на 12-та седмица. Арипипразол е показал и достигане на симптоматична ремисия на манията на 12-та седмица при част от пациентите, сравнима с тази при литий и халоперидол.

При 6-седмично плацебо контролирано изпитване при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно разстройство тип I, с или без психотични симптоми, които частично не се повлияват от монотерапия с литий или валпроат при терапевтични серумни нива за 2 седмици, добавянето на арипипразол като адювантно лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на манийните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

При 26-седмично плацебо контролирано изпитване, последвано от 74-седмично продължение при манийни пациенти, постигнали ремисия с арипипразол по време на стабилизационната фаза преди рандомизиране, арипипразол е показал по-висока ефикасност в сравнение с плацебо за предотвратяване на биполярни рецидиви, предимно за предотвратяване на мания, но не е показал превъзходство в сравнение с плацебо за предотвратяване рецидивите на депресия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При 52-седмично плацебо контролирано изпитване при пациенти с настоящ маниен или смесен епизод на биполярно разстройство тип I, които са достигнали стабилна ремисия (скала на Young за оценка на мания [Y-MRS] и MADRS с общ резултат ≤ 12) на арипипразол (10 mg/дневно до 30 mg/дневно), добавен към литий или валпроат за 12 последователни седмици, добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо с 46% понижен риск при превенция на биполярен рецидив (коефициент на риска 0.54) и 65% понижен риск при превенция на рецидив на мания (коефициент на риска 0.35) спрямо добавеното плацебо, но не е показал превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо в измерителя на вторичния резултат, оценките по скалата „Глобално клинично впечатление – биполярна версия (CGI-BP) за тежест на заболяването (SOI; мания)". При това изпитване избраните от изследователите пациенти са били на отворена монотерапия с литий или валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизирани за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението. Последващо, стабилизираните пациенти са били рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнослепи арипипразол или плацебо. В рандомизираната фаза са оценени четири подгрупи със стабилизатори на настроението: арипипразол + литий; арипипразол + валпроат; плацебо + литий; плацебо + валпроат. Степените по Kaplan-Meier за рецидив на епизод на настроението за рамото с допълнителна терапия са били съответно 16% за арипипразол + литий и 18% за арипипразол + валпроат, в сравнение с 45% за плацебо + литий и 19% за плацебо + валпроат.

<u>Педиатрична популация</u>

Шизофрения при юноши

При 6-седмично плацебо контролирано изпитване, включващо 302 юноши със шизофрения (13-17 години), с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се асоциира със статистически значимо по-голямо подобрение на психотичните симптоми в сравнение с плацебо. При субанализ на пациенти в юношеска възраст между 15 и 17 години, представляващи 74% от цялата включена популация, поддържане на ефекта се наблюдава в продължение на 26-седмично отворено разширено проучване.

В едно 60- до 89-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при юноши (n = 146; възраст 13-17 години) с шизофрения има статистически значима разлика в честотата на рецидив на психотични симптоми между групата на арипипразол (19,39 %) и тази на плацебо (37,50 %). Точковата оценка на коефициента на риск (HR) е 0,461 (95 % доверителен интервал, 0,242-0,879) в цялата популация. В анализа на подгрупата точковата оценка на HR е 0,495 за пациентите на възраст от 13 до 14 години в сравнение с 0,454 за пациентите на възраст от 15 до 17 години. Въпреки това оценката на HR за по-младата възрастова (13-14 години) група не е точна, отразявайки по-малкия брой пациенти в тази група (арипипразол, n = 29; плацебо, n = 12), и доверителният интервал за тази оценка (вариращ от 0,51 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ия доверителен интервал за HR в по-възрастната подгрупа (арипипразол, n = 69; плацебо, n = 36) е от 0,242 до 0,879 и следователно може да се направи извод за ефект от лечението при по-възрастните пациенти.

Манийни епизоди при биполярно разстройство тип I при деца и юноши

Арипипразол е проучен при 30-седмично плацебо контролирано проучване, включващо 296 деца и юноши (10-17 години), които покриват критериите на DSM-IV (Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства) за биполярно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди с или без психотични компоненти и Y-MRS резултат ≥20 при изходните нива. Сред пациентите, включени в първичния анализ на ефикасността, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза Синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (СХДВ, ADHD).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12 седмица по Y-MRS общи резултат. При последващ анализ подобрението спрямо плацебо е било по-изразено при пациенти със съпътстваща диагноза СХДВ в сравнение с групата без съпътстваща диагноза СХДВ, където не са наблюдавани разлики спрямо плацебо. Превенцията на рецидиви не е установена.

Най-честите нежелани събития, свързани с лечението, при пациентите, приемали 30 mg са екстрапирамидни нарушения (28.3%), сънливост (27.3%), главоболие (23.2%) и гадене (14.1%). Средното увеличение на теглото за 30-седмичния период на лечение е било 2.9 кг в сравнение с 0.98 кг при пациентите, лекувани с плацебо.

Раздразнителност, свързана с аутизъм при педиатрични пациенти (вижте точка 4.2)
Арипипразол е проучван при пациенти между 6 и 17 години в две 8-седмични плацебо контролирани изпитвания [едно с гъвкава доза (2-15 mg/дневно) и едно с фиксирана доза (5, 10, или 15 mg/дневно)] и едно 52-седмично отворено изпитване. Дозирането при тези проучвания е започнало с доза от 2 mg дневно, повишена до 5 mg дневно след една седмица и последващо повишена с по 5 mg дневно всяка седмица до достигане на таргетната доза. Над 75% от пациентите са били на възраст под 13 години. Арипипразол демонстрира статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по подскалата за раздразнителност Aberrant Behaviour Checklist Irritability. Въпреки това, клиничното значение на това откритие не е установено. Профилът на безопасност включва повишаване на теглото и промени в нивата на пролактин. Продължителността на дългосрочното проучване за безопасност е ограничена до 52 седмици. В избрани проучвания случаите на ниски нива на серумен пролактин при юноши от женски пол (<3 ng/ml) и юноши от мъжки пол (<2 ng/ml) при пациентите, лекувани с арипипразол е била респективно 27/46 (58.7%) и 258/298 (86.6%). При плацебо контролираните проучвания увеличението в теглото е било 0.4 кг при плацебо и 1.6 кг при арипипразол.

Арипипразол е проучван и при дългосрочно, поддържащо плацебо контролирано изпитване. След 13-26 седмици стабилизиране на арипипразол (2-15 mg/дневно) пациентите със стабилен отговор или са останали на арипипразол, или са преминали на плацебо за още 16 седмици. Честотата на рецидиви по Kaplan-Meier на 16 седмици са били 35% за арипипразол и 52% за плацебо; като коефициентът на риска от рецидив за 16-та седмица (арипипразол/ плацебо) е бил 0.57 (статистически незначителна разлика). Средното увеличение на теглото след фазата на стабилизиране с арипипразол (до 26-та седмица) е било 3.2 кг, а последващото средно увеличение от 2.2 кг за арипипразол в сравнение с 0.6 кг при плацебо е наблюдавано във втората фаза (16 седмици) на проучването. Екстрапирамидни симптоми са съобщавани основно по време на фазата на стабилизиране при 17% от пациентите, като с тремор са 6.5%.

Тикове, асоциирани със Синдрома на Турет при педиатрични пациенти (вижте точка 4.2)
Ефикасността на арипипразол е проучена при педиатрични пациенти със синдром на Турет (арипипразол: n = 99, плацебо: n = 44) в рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано, 8-седмично проучване, използващо планова група за лечение с фиксирана доза въз основа на теглото и дозов диапазон от 5 mg/ден до 20 mg/ден при стартова доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и показват средна оценка 30 по показателите за обща оценка на тиковете по Йейлската скала за обща тежест на тиковете (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS) при началното ниво. Арипипразол показа подобрение от 13,35 на показателите по скалата TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 8 за групата на ниска доза (5 mg или 10 mg) и 16,94 за групата на висока доза (10 mg или 20 mg), в сравнение с подобрение от 7,09 при групата на плацебо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА 18 * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ефикасността на арипипразол при педиатрични пациенти със синдром на Турет (арипипразол: n = 32, плацебо: n = 29) е оценена също при гъвкав дозов диапазон от 2 mg до 20 mg на ден и стартова доза от 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване, проведено в Южна Корея. Пациентите са на възраст от 6 до 18 години и показват средна оценка 29 по TTS-YGTSS при началното ниво. Групата на арипипразол показва подобрение от 14,97 по TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 10 в сравнение с подобрение от 9,62 в групата на плацебо.

И в двете краткосрочни изпитвания, клиничната значимост на получените данни за ефикасността не е установена, вземайки предвид степента на лечебния ефект в сравнение с големия плацебо ефект и неясните ефекти относно психо-социалното функциониране. Липсват дългосрочни данни по отношение на ефикасността и безопасността на арипипразол при това променливо разстройство.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с арипипразол в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполярно афективно разстройство (вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Арипипразол се абсорбира добре, като пиковите плазмени концентрации се достигат в рамките на 3-5 часа след прием. Арипипразол претърпява минимален пресистемен метаболизъм. Абсолютната бионаличност при перорален прием на таблетната форма е 87%. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

Разпределение
Арипипразол се разпределя в цялото тяло като обемът на разпределение е 4.9 l/kg, показващ екстензивното екстраваскуларно разпределение. При терапевтични концентрации, арипипразол и дехидро-арипипразол са свързват повече от 99% със серумните протенини, основно с албумин.

Биотрансформация
Арипипразол се метаболизира основно в черния дроб чрез три пътя на биотрансформация: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. Въз основа на *in vitro* проучванията CYP3A4 и CYP2D6 ензимите са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е продукт, разпределящ се основно в системната циркулация. При стационарно състояние дехидро-арипипразолът, активният метаболит, представлява около 40% от AUC на арипипразол в плазмата.

Елиминиране
Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързите метаболизатори на CYP2D6 и приблизително 146 часа при слабите метаболизатори на CYP2D6.

Общият телесен клирънс на арипипразол е 0.7 ml/min/kg, като той е предимно чернодробен.

След перорален прием на единична доза [^{14}C]-маркиран арипипразол приблизително 27% от приетата радиоактивност се открива в урината, а приблизително 60% в изпражненията. По-малко от 1% арипипразол се екскретира с урината непроменен, а приблизително 18% се откриват в изпражненията в непроменен вид.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години е сходна с тази при възрастни след корекция на разликите в телесното тегло.

Пациенти в старческа възраст
Няма разлики във фармакокинетиката на арипипразол при здрави субекти в старческа възраст и по-млади индивиди, както и някакви забележими ефекти на възрастта при популационния фармакокинетичен анализ при пациентите с шизофрения.

Пол
Няма разлика във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени, както и някакви забележими ефекти на пола при популационния фармакокинетичен анализ при пациентите с шизофрения.

Тютюнопушене
Популационната фармакокинетична оценка не е установила клинично значими ефекти при пушене във фармакокинетиката на арипипразол.

Раса
Популационната фармакокинетична оценка не показва доказателства за свързани с расата различия във фармакокинетиката на арипипразол.

Бъбречно увреждане
Фармакокинетичните характеристики на арипипразол и дехидро-арипипразол са сходни при пациенти с тежко бъбречно заболяване в сравнение с млади здрави индивиди.

Чернодробно увреждане
При проучване с единична доза при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (Child-Pugh Клас А, В и С) не са установени значими ефекти на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но проучването е включвало само 3-ма пациента с Клас С чернодробна цироза, което е недостатъчно, за да се направи заключение относно техния метаболитен капацитет.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не са показали специфичен риск при хора въз основа на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност и развитие.

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани само при дози или експозиция, които съществено надвишат максималните дози или експозиция при хора, което показва, че тези ефекти са ограничени или без значимост в клиничното приложение. Те включват: дозозависима токсикокортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/ или загуба на паренхимни клетки) при плъхове след 104-седмично приложение на дози от 20 до 60 mg/kg/дневно (3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчана доза при хора) и повишаване честотата на адренокортикалните карциноми и комбинираните адренокортикални аденоми/ карциноми при женски плъхове при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо стационарната AUC при максималната препоръчана доза при хора). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчаната доза при хора.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксиларните метаболити на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократно перорално дозиране от 25 до 125 mg/ kg/ дневно (1 до 3 пъти спрямо средната стационарна AUC на максималната препоръчана клинична доза или 16 до 81 пъти максималната препоръчана доза при хора на база mg/m2). Въпреки това, концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в жлъчката при хора при максималната допустима доза от 30 mg дневно не са повече от 6% от концентрациите, установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване и са под техните граници (6%) на *in vitro* разтворимост.

При проучванията при многократно дозиране при млади плъхове и кучета, профилът на токсичност на арипипразол е бил сравним с този, наблюдаван при възрастни животни, и няма данни за невротоксичност или нежелани ефекти в развитието.

Въз основа на резултатите от пълните стандартни тестове за генотоксичност, арипипразол не е генотоксичен. Според проучванията за репродуктивна токсичност, арипипразол не уврежда фертилитета. Късна токсичност, включително дозозависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект са наблюдавани при плъхове при дози, водещи до субтерапевтични концентрации (въз основа на AUC) и при зайци при дози, водещи до концентрации 3 и 11 пъти средната AUC при максималната препоръчителна доза в клиничната практика. Токсичността при майката се появява при дози, подобни на тези, които провокират късната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За всички дозови единици
Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална (тип 101)
Царевично нишесте
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропил целулоза
Магнезиев стеарат
10 mg: Червен железен оксид (E172)
15 mg: Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кутии с 14, 28, 30 56, 60, 84 и 90 таблетки в OPA/Al/PVC-Al блистери.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., Konstantinoupoleos 1-10, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЗИКАЛОР 10 mg:
Рег. №: 20150347

ЗИКАЛОР 15 mg:
Рег. №: 20150348

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 октомври 2015 г.
Дата на последно подновяване: 13 февруари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *