ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗІКАЛОР®
(ZYKALOR)

Склад:

діюча речовина: арипіпразол;

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

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна (тип 101); гідрокси- пропілцелюлоза; крохмаль кукурудзяний; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; барвники: індигокармін (Е 132) (для 5 мг); заліза оксид жовтий (Е 172) (для 15 мг); заліза оксид червоний (Е 172) (для 10 мг та 30 мг).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: блакитні прямокутні таблетки з заокругленими краями, розміром приблизно 8,0 х 4,5 мм;

таблетки по 10 мг: рожеві прямокутні таблетки з заокругленими краями, розміром приблизно 8,5 х 4,0 мм, з лінією розлому з одного боку (таблетка може бути поділена на дві рівні частини);

таблетки по 15 мг: світло-жовті круглі таблетки з приблизним діаметром 7,0 мм;

таблетки по 30 мг: рожеві круглі таблетки з приблизним діаметром 9,5 мм, з лінією розлому з одного боку (таблетка може бути поділена на дві рівні частини).

Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби. Інші антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Існує припущення, що ефективність арипіпразолу у випадку шизофренії та біполярного розладу типу I опосередковується через комбінацію його активності як часткового агоніста до дофамінових рецепторів D_2 та серотонінових рецепторів 5HT1a,

та антагоніста до серотонінових рецепторів 5HT2a. Арипіпразол проявляє властивості антагоніста у тварин з допамінергічною гіперактивністю та властивості агоніста у тварин з допамінергічною гіпоактивністю. Арипіпразол проявляє високу афінність зв'язування *in vitro* з рецепторами дофаміну D_2 і D_3,рецепторами серотоніну 5-HT1a та 5-HT2a, а також помірну афінність до рецепторів дофаміну D4, серотоніну 5-HT2c та 5-HT7, адренергічних рецепторів альфа-1 та рецепторів гістаміну H_1. Арипіпразол проявляє також помірну зв'язуючу афінність для зворотного захоплення серотоніну і не проявляє жодної помітної афінності для мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, окрім зазначених вище підтипів дофамінових та серотонінових рецепторів, може пояснити деякі з інших клінічних ефектів арипіпразолу. Арипіпразол, призначений здоровим добровольцям у дозі від 0,5 мг до 30 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, призвів до залежного від дози зниження зв'язування ^{11}C-раклоприду, що є лігандом D2/D3-дофамінових рецепторів, з хвостатим ядром та скорлупою, що визначалося методом позитронно-емісійної томографії.

Клінічна ефективність та безпека.

Дорослі.

Шизофренія. У трьох короткострокових (від 4 до 6 тижнів) плацебо-контрольованих дослідженнях за участі 1228 дорослих пацієнтів з шизофренією з позитивними та негативними симптомами, на фоні прийому арипіпразолу відзначалося статистично значуще поліпшення психіатричних симптомів, порівняно з плацебо. Арипіпразол є ефективним у підтримці клінічного покращання під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування. У контрольованому дослідженні, де лікарським засобом контролю виступав галоперидол, кількість пацієнтів, які відповіли на терапію та продовжують реагувати на неї на 52-му тижні, була подібною в обох групах (77 % у групі арипіпразолу та 73 % у групі галоперидолу). Загальний показник завершення дослідження був значно вищим у пацієнтів, які приймали арипіпразол (43 %), порівняно з пацієнтами, які приймали галоперидол (30 %). Фактичні бали за оціночними шкалами, включаючи PANSS (шкала оцінки позитивних та негативних синдромів) та оцінну шкалу депресії Монтгомері-Асберга, що використовувалися як вторинні кінцеві точки, продемонстрували значне поліпшення, порівняно з галоперидолом. У 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів з хронічною шизофренією, що стабілізувалася, арипіпразол значно ефективніше знижував частоту рецидивів: 34 % у групі арипіпразолу і 57 % - у групі плацебо.

Збільшення маси тіла. У клінічних дослідженнях не було виявлено клінічно значимого збільшення маси тіла, викликаного прийомом арипипразола. У 26-тижневому контрольованому (лікарський засіб контролю - оланзапін) подвійному сліпому багатонаціональному дослідженні шизофренії, яке включало 314 пацієнтів і використовувало збільшення маси тіла як первинну кінцеву точку, значно менше пацієнтів набрали не менше 7% від вихідної ваги (тобто не менше 5,6 кг при середній вихідній масі тіла - 80,5 кг) при прийомі арипіпразолу (N= 18, або 13% від пацієнтів, що піддаються оцінці), порівняно з оланзапіном (N= 45, або 33% від пацієнтів, що піддаються оцінці).

Показники ліпідів. В об’єднаному аналізі ліпідних показників, отриманих у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях дорослих пацієнтів, не було виявлено клінічно значущої зміни в концентрації загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), індукованого арипіпразолом.

Пролактин. Рівні пролактину визначали в ході всіх досліджень усіх доз арипіпразолу (n = 28242). Частота виникнення гіперпролактинемії або підвищеного рівня пролактину в сироватці

крові у пацієнтів, які отримували арипіпразол (0,3%), була подібною до частоти, що спостерігалася в групі плацебо (0,2%). У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середній час до початку розвитку таких змін становив 42 дні, а їхня середня тривалість – 34 дні. Частота гіпопролактинемії або зниженого рівня пролактину у сироватці крові у пацієнтів, які отримували арипіпразол, становила 0.4 %, а у пацієнтів у групі плацебо – 0.02 %. У пацієнтів, які отримували арипіпразол, середній час до початку розвитку таких змін становив 30 днів, а їхня середня тривалість – 194 дні.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу. У двох 3-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії з корекцією дози за участі пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу було продемонстровано більш високу ефективність арипіпразолу, порівняно з плацебо. Ефективність визначалася зниженням вираженості маніакальних симптомів за 3 тижні лікування. У дані дослідження включали пацієнтів з наявністю та відсутністю психотичних симптомів, а також за наявності та відсутності швидкоциклічного перебігу. В одному 3-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні монотерапії з фіксованою дозою за участі пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу арипіпразол не продемонстрував більшої ефективності, порівняно з плацебо. У двох 12-тижневих дослідженнях монотерапії (одне дослідження було плацебо-контрольованим, а інше - з активним контролем) за участі пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу за наявності або відсутності психотичних симптомів, арипіпразол продемонстрував більш високу ефективність порівняно на третьому тижні, та збереження ефекту, що можна порівняти з літієм або галоперидолом, на 12 тижні. Кількість пацієнтів з манією, у яких арипіпразол викликав ремісію симптомів, можна порівняти з кількістю пацієнтів, які отримували літій або галоперидол на 12 тижні. У 6-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участі пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами біполярного розладу I типу за наявності або відсутності психотичних симптомів, 2-тижнева монотерапія літієм або вальпроатом у терапевтичних дозах була частково неефективною. Однак введення арипіпразолу, як додаткової терапії, призвело до ефективного зниження маніакальних симптомів, порівняно з монотерапією літієм або вальпроатом. У 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні з 74-тижневим продовженням брали участь пацієнти з маніакальним розладом, які до рандомізації досягли ремісії в результаті прийому арипіпразолу під час фази стабілізації. У цьому дослідженні арипіпразол був ефективніший за плацебо щодо частоти запобігання рецидивам біполярного розладу (в основному манії), але не відрізнявся від плацебо щодо запобігання рецидивам депресії. У 52-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами при біполярному розладі типу I, які перебували в стані тривалої ремісії (загальна кількість балів за шкалою Янга (Y-MRS) та шкалою Монтгомері-Асберга (MADRS) ≤ арипіпразолу (10 мг/добу та 30 мг/добу) до літію або вальпроату протягом 12 тижнів дало кращі результати, порівняно з додаванням арипіпразолу до плацебо, із запобіганням ризику рецидиву біполярних епізодів на 46% (відносний ризик ОР - ОР) та зі зниженням ризику рецидиву маніакальних епізодів на 65% (ОР – 0,35). Однак ця комбінація не перевершувала ефект плацебо щодо запобігання рецидиву депресії. Додавання арипіпразолу перевищувало плацебо за вторинною точкою дослідження – кількістю балів за шкалою оцінки загального клінічного враження для тяжкості захворювання при біполярному розладі (CGI-BP). У ході цього відкритого дослідження пацієнти були розділені на групи, які отримували монотерапію літієм або вальпроатом, з метою виявлення пацієнтів, які частково не реагують на терапію. Пацієнтів стабілізували протягом, як мінімум 12 тижнів, додаючи арипіпразол до тих самих стабілізаторів настрою. Стабілізовані пацієнти були рандомізовані для продовження терапії тими самими стабілізаторами настрою з додаванням арипіпразолу або плацебо подвійним сліпим методом. У рандомізованій фазі брали участь 4 підгрупи: арипіпразол літій; арипіпразол вальпроат; плацебо літій; плацебо вальпроат. Частота рецидивів

будь-якої зміни настрою визначалася за методом Каплана-Майєра і становила: 16 % у групі аріпіпразол літій та 18 % у групі арипіпразол вальпроат, порівняно з 45 % у групі плацебо літій та 19 % у групі плацебо вальпроат.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Арипіпразол добре всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3-5 годин після застосування. Арипіпразол зазнає мінімального пресистемного метаболізму. Абсолютна біодоступність препарату при пероральному прийомі становить 87 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність арипіпразолу. Вживання їжі з високим вмістом жирів не впливає на фармакокінетику арипіпразолу.

Розподіл. Арипіпразол інтенсивно розподіляється у тканинах організму. Об’єм розподілу становить 4,9 л/кг, що вказує на великий екстраваскулярний розподіл. При введенні в терапевтичних дозах арипіпразол і дегідроарипіпразол більш ніж на 99 % зв'язуються з білками сироватки крові, переважно з альбуміном.

Біотрансформація. Арипіпразол значною мірою метаболізується у печінці, насамперед трьома шляхами біотрансформації: дегідрогенізації, гідроксилювання, N-деалкілування. За даними досліджень *in vitro*, дегідрування та гідроксилювання арипіпразолу відбувається під дією ферментів CYP3A4 і CYP2D6, а N-деалкілування каталізується CYP3A4. Арипіпразол є основною речовиною лікарського засобу, що знаходиться в системному кровотоці. У рівноважному стані дегідроарипіпразол, активний метаболіт, складає приблизно 40 % площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) арипіпразолу у плазмі крові.

Виведення. Середній період напіввиведення арипіпразолу становить приблизно 75 годин в осіб з активним метаболізмом CYP2D6 та приблизно 146 годин в осіб зі слабким метаболізмом CYP2D6. Загальний кліренс арипіпразолу становить 0,7 мл/хв/кг, в основному він представлений печінковим кліренсом. Після одноразового перорального введення ^{14}C-міченого арипіпразолу приблизно 27 % виводиться зі сечею та приблизно 60 % – із калом. Менше 1 % арипіпразолу в незміненому вигляді виводилося із сечею, приблизно 18 % незміненого арипіпразолу – із калом.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Діти. Фармакокінетика арипіпразолу і дегідроарипіпразолу в пацієнтів віком від 10 до 17 років була аналогічною такій у дорослих після корегування з різницею у масі тіла.

Пацієнти літнього віку. Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових добровольців літнього віку і молодших пацієнтів відсутні. Також не спостерігається помітного впливу віку в популяційному фармакокінетичному аналізі у пацієнтів, які страждають на шизофренію.

Стать. Відмінності між фармакокінетикою арипіпразолу у здорових чоловіків і жінок відсутні, а також немає помітного впливу статі в популяційному фармакокінетичному аналізі пацієнтів із шизофренією.

Куріння і раса. Фармакокінетична оцінка груп пацієнтів не виявила клінічно значущих, пов'язаних із расою, відмінностей або впливу куріння на фармакокінетику

арипіпразолу.

Порушення функції нирок. Було виявлено, що фармакокінетичні характеристики арипіпразолу і дегідроарипіпразолу однакові як у пацієнтів із тяжкими захворюваннями нирок, так і в молодих здорових добровольців.

Порушення функції печінки. У дослідженні одноразової дози у пацієнтів з різним ступенем цирозу печінки (класи А, В та С за класифікацією Чайлда-П'ю) не виявлено значного впливу печінкової недостатності на фармакокінетику арипіпразолу та дегідроарипіпразолу, однак у дослідженні брали участь лише 3 пацієнти з цирозом печінки класу С, що недостатньо для висновків про метаболічну здатність.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування шизофренії у дорослих.

Лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу, а також профілактика нових маніакальних епізодів у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та які відповідали на лікування арипіпразолом.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Внаслідок антагонізму до α_1-адренергічних рецепторів арипіпразол може посилювати ефект деяких антигіпертензивних препаратів. З огляду на основний вплив арипіпразолу на центральну нервову систему (ЦНС), слід дотримуватися обережності при призначенні арипіпразолу з алкоголем, іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС, у зв'язку з можливою перехресною небажаною реакцією, такою як седативна дія. Слід з обережністю застосовувати арипіпразол разом з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT або порушують електролітний баланс.

Потенційний вплив інших лікарських засобів на дію арипіпразолу

Інгібітор секреції соляної кислоти, антагоніст H_2-гістамінових рецепторів фамотидин знижує швидкість всмоктування арипіпразолу, але цей ефект не вважається клінічно значущим. Арипіпразол метаболізується декількома шляхами з участю ферментів CYP2D6 і CYP3A4, але не ферментів CYP1A. Таким чином, курцям корегувати дозу не потрібно.

Хінідин та інші інгібітори CYP2D6. В клінічному дослідженні на здорових добровольцях потужний інгібітор ферменту CYP2D6 (хінідин) підвищував AUC арипіпразолу на 107 %, тоді як Cmax залишалася незмінною. Значення AUC та Cmax дегідроарипіпразолу, активного метаболіту арипіпразолу, знижувалися на 32 % та 47 % відповідно. Дозу

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

Кетоконазол та інші інгібітори CYP3A4. У клінічному дослідженні на здорових добровольцях потужний інгібітор ферменту CYP3A4 (кетоконазол) підвищував AUC та Cmax арипіпразолу на 63 % та 37 % відповідно. Значення AUC та Cmax дегідроарипіпразолу збільшувалися на 77 % та 43 % відповідно. У пацієнтів зі зниженим метаболізмом CYP2D6 одночасний прийом потужних інгібіторів CYP3A4 може призвести до появи більш високої концентрації арипіпразолу у плазмі крові порівняно з такою у пацієнтів з активним метаболізмом CYP2D6. У разі необхідності одночасного застосування кетоконазолу або інших потужних інгібіторів CYP3A4 з арипіпразолом потенційна перевага повинна перевищувати можливий ризик для пацієнта. У разі одночасного застосування арипіпразолу та кетоконазолу дозу арипіпразолу потрібно зменшити приблизно наполовину. Інші потужні інгібітори CYP3A4, такі як ітраконазол та інгібітори протеази ВІЛ, теоретично можуть мати такий же ефект, тому потрібно аналогічно знижувати дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Після припинення прийому інгібітора CYP2D6 або CYP3A4 дозу арипіпразолу потрібно підвищити до рівня, що застосовували до початку супутнього лікування. Можливе незначне підвищення концентрації арипіпразолу у разі одночасного застосування слабких інгібіторів CYP3A4 (наприклад, дилтіазему) або CYP2D6 (наприклад, есциталопраму).

Карбамазепін та інші інгібітори CYP3A4. Після одночасного застосування карбамазепіну, потужного індуктора CYP3A4, з арипіпразолом, пацієнтам, які страждають шизофренією або шизоафективним розладом, середні геометричні значення Cmax та AUC арипіпразолу, порівняно з монотерапією арипіпразолом (30 мг), знизилися на 68 % та 73 % відповідно. Подібним чином, при одночасному застосуванні карбамазепіну з дегідроарипіпразолом, середні геометричні значення Cmax та AUC останнього зменшилися на 69 % та 71 %, відповідно, порівняно з монотерапією арипіпразолом. Дозу арипіпразолу потрібно подвоїти у разі його одночасного прийому з карбамазепіном. Одночасне застосування арипіпразолу з іншими потужними індукторами CYP3A4 (рифампіцин, рифабутин, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, ефавіренз, невірапін і звіробій звичайний), що теоретично мають аналогічний вплив, потребує відповідного підвищення дози. Після припинення прийому потужних індукторів CYP3A4 дозу арипіпразолу слід зменшити до рекомендованої.

Вальпроат та літій. У разі одночасного прийому вальпроату або літію з арипіпразолом не було зафіксовано клінічно значущих змін концентрації арипіпразолу, тому коригування дози не потрібне при застосуванні вальпроату або літію з арипіпразолом.

Потенційний вплив арипіпразолу на дію інших лікарських засобів

У клінічних дослідженнях арипіпразол у дозі 10-30 мг/добу не впливав на метаболізм субстратів ферменту CYP2D6 (співвідношення декстрометорфан/3-метоксиморфін), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) і CYP3A4 (декстрометорфан). Крім того, у дослідженнях *in vitro* не було виявлено здатності арипіпразолу та дегідроарипіпразолу впливати на метаболічні шляхи, опосередковані ферментом CYP1A2. Таким чином, малоймовірно, що арипіпразол здатний спричинювати клінічно важливі лікарські взаємодії, опосередковані цими ферментами. У разі

одночасного прийому арипіпразолу з вальпроатами, літієм або ламотриджином не було зафіксовано клінічно значущих змін концентрації вальпроату, літію або ламотриджину.

Серотоніновий синдром. У пацієнтів, які приймали арипіпразол, спостерігалися випадки серотонінового синдрому, особливо у разі одночасного застосування з іншими серотонінергічними препаратами, до яких належать селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)/селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (СІЗЗСН), або з препаратами, які підвищують концентрацію арипіпразолу.

Особливості застосування.

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

Схильність до суїциду. Поява суїцидальної поведінки притаманна пацієнтам із психотичними захворюваннями та афективними розладами та у 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 артеріальної гіпотензії (зневоднення, гіповолемія, застосування антигіпертензивних лікарських засобів) або артеріальної гіпертензії, включаючи прогресуючу або злоякісну 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 необхідно виявити всі можливі фактори ризику ВТЕ і вжити всіх профілактичних заходів.

Подовження інтервалу QT. В клінічних дослідженнях арипіпразолу частота випадків подовження інтервалу QT була порівняна з плацебо. Арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, у сімейному анамнезі яких є випадки подовження інтервалу QT (див. розділ «Побічні реакції»).

Пізня дискінезія. Під час клінічних досліджень тривалістю один рік або менше повідомлення про дискінезію, при засосуванні арипіпразолу, надходили нечасто. У разі появи симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, який приймає арипіпразол, слід розглянути доцільність зниження дози препарату або припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). 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.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС). ЗНС являє собою комплекс симптомів, пов'язаних зі застосуванням лікарських антипсихотичних засобів, який потенційно може мати летальний наслідок. В клінічних дослідженнях арипіпразолу ЗНС зустрічався рідко. Клінічними проявами ЗНС є гіперпірексія (дуже висока температура тіла), м'язова ригідність, змінений психічний статус і ознаки розладу вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс або артеріальний тиск, тахікардія, посилене потовиділення і серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищення рівня креатинкінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Проте спостерігалися й окремі випадки підвищення рівня креатинкінази і рабдоміолізу, не обов'язково пов'язані зі ЗНС. У разі появи у пацієнта симптомів ЗНС або нез'ясовної дуже високої температури тіла без додаткових клінічних проявів ЗНС прийом усіх нейролептичних лікарських засобів, у тому числі арипіпразолу, необхідно припинити.

Епілептичні напади. Спостерігалися нечасті випадки епілептичних нападів при лікуванні арипіпразолом. Тому арипіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією в анамнезі або наявністю стану, пов'язаного з епілептичними нападами (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку із психозом на тлі деменції

Підвищена летальність. У трьох плацебо-контрольованих дослідженнях (n = 938; середній вік: 82,4 року; діапазон: від 56 до 99 років) при застосуванні арипіпразолу у пацієнтів літнього віку із психозом на тлі хвороби Альцгеймера ризик летального наслідку підвищений порівняно з плацебо. Летальність пацієнтів, які отримували арипіпразол, становила 3,5 % порівняно з 1,7 % у групі плацебо. Хоча причини летального наслідку були різними, більшість із них мала серцево-судинне (наприклад, серцева недостатність, раптовий летальний наслідок) або інфекційне (наприклад, пневмонія) походження (див. розділ «Побічні реакції»).

Побічні реакції цереброваскулярного характеру. У тих же клінічних дослідженнях повідомлялося про розвиток цереброваскулярних побічних реакцій (наприклад, інсульт, транзиторна ішемічна атака), у тому числі з летальним наслідком (середній вік пацієнтів становив 84 роки, віковий діапазон 78-88 років). Загалом у цих дослідженнях цереброваскулярні побічні реакції розвинулися у 1,3 % пацієнтів, які приймали арипіпразол, порівняно з 0,6 % пацієнтів із групи плацебо. Ця різниця не була статистично значущою. Тим не менш, в одному з цих досліджень (дослідження з фіксованою дозою), у пацієнтів, які приймали арипіпразол, був зафіксований виражений взаємозв'язок між дозами препарату і появою небажаних реакцій цереброваскулярного типу у пацієнтів, які приймали арипіпразол. Арипіпразол не показаний для лікування пацієнтів із психозом 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 зафіксована у пацієнтів, які приймали атипові нейролептики, у тому числі арипіпразол. Фактори ризику тяжких ускладнень включають ожиріння і наявність діабету у сімейному

анамнезі. У клінічних дослідженнях арипіпразолу не спостерігалося суттєвих відмінностей щодо частоти побічних реакцій, пов’язаних з гіперглікемією (включаючи цукровий діабет), або щодо аномальних лабораторних показників глікемії, порівняно з плацебо. Відсутня точна порівняльна оцінка ризиків небажаних реакцій, пов'язаних із гіперглікемією, у пацієнтів, які застосовували арипіпразол та інші атипові нейролептики. Необхідно ретельно наглядати за станом пацієнтів, які приймають будь-які нейролептики, включаючи арипіпразол, фіксуючи симптоми гіперглікемії (полідипсія, поліурія, поліфагія і слабкість), а стан пацієнтів із цукровим діабетом або факторами ризику розвитку цукрового діабету необхідно регулярно контролювати щодо підвищення рівня глюкози (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Збільшення маси тіла. У пацієнтів із шизофренією і біполярною манією часто спостерігається збільшення маси тіла внаслідок супутніх захворювань, застосування нейролептиків, які, як відомо, спричиняють збільшення маси тіла, а також негативно впливає на ведення здорового способу життя, що може призвести до серйозних ускладнень. При лікуванні арипіпразолом випадки збільшення маси тіла, зазвичай, спостерігалися у пацієнтів зі значними факторами ризику, такими як діабет, порушення з боку щитовидної залози або аденома гіпофіза в анамнезі. В клінічних дослідженнях не було виявлено клінічно значущого збільшення маси тіла у дорослих, спричиненого застосуванням арипіпразолу. У клінічних дослідженнях у пацієнтів підліткового віку з біполярною манією застосування арипіпразолу протягом 4 тижнів супроводжувалося збільшенням маси тіла. Слід контролювати збільшення маси у пацієнтів підліткового віку з біполярною манією. Якщо збільшення маси тіла стає клінічно значущим, слід розглянути доцільність зниження дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Патологічна схильність до азартних ігор та інші розлади контролю імпульсів. У пацієнтів, яким було призначено арипіпразол, були зафіксовані випадки патологічної схильності до азартних ігор та нездатність контролювати цю схильність. Також повідомляли про гіперсексуальність, непереборний потяг до покупок, переїдання або неконтрольований потяг до вживання їжі та інші розлади імпульсивної та компульсивної поведінки. Важливо, щоб лікарі повідомляли пацієнтам про розвиток нових або вищезазначених розладів при лікуванні арипіпразолом. Симптоми порушення імпульсного контролю можуть бути пов’язані з основним розладом, однак іноді повідомлялося про зникнення патологічних схильностей при зменшенні дози препарату або при припиненні лікування. Розлади імпульсного контролю можуть нанести шкоду пацієнту та іншим людям, якщо вони не виявлені. У разі розвитку таких розладів під час прийому арипіпразолу, необхідно розглянути питання про зменшення дози або припинення лікування.

Лактоза. Лікарський засіб Зікалор® містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними

спадковими порушеннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Пацієнти зі супутнім синдромом дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ). Незважаючи на високу частоту супутніх захворювань біполярного розладу типу I і СДУГ, є дуже обмежені дані з безпеки одночасного застосування арипіпразолу і стимуляторів, тому при одночасному призначенні цих лікарських засобів необхідна надзвичайна обережність.

Падіння. Арипіпразол може спричиняти сонливість, ортостатичну гіпотензію, рухову та сенсорну нестабільність, що може призвести до падіння. Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів із підвищеним ризиком і починати лікування з більш низьких початкових доз (наприклад, для пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів, див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарський засіб Зікалор® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Адекватні контрольовані дослідження арипіпразолу з участю вагітних жінок не проводилися. Повідомлялося про вроджені аномалії, проте наявності причинно-наслідкового зв'язку з арипіпразолом встановлено не було. Дослідження на тваринах не дають змоги виключити можливість ембріофетотоксичності. Пацієнти повинні повідомляти лікарю про настання вагітності або намір завагітніти під час лікування арипіпразолом. У зв'язку з недостатньою інформацією про безпеку застосування арипіпразолу людям та неоднозначністю результатів його досліджень на тваринах, лікарський засіб у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. У новонароджених, матері яких приймали нейролептики (включаючи арипіпразол) протягом третього триместру вагітності, можливі побічні реакції, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або синдром відміни, які після пологів можуть змінюватися по тяжкості та тривалості. Повідомлялось про ажитацію, артеріальну гіпертензію, гіпотонію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес або порушення харчування. Отже, новонароджені повинні перебувати під пильним наглядом.

Період годування груддю. Арипіпразол/метаболіти проникають у грудне молоко. При прийнятті рішення про припинення годування груддю або про відміну/призупинення прийому арипіпразолу слід оцінити користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для матері.

Фертильність. Відомо, що за даними досліджень репродуктивної токсичності арипіпразол не чинить негативного впливу на фертильність.

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

Арипіпразол має незначний та помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами через вплив на нервову систему та органи зору, спричиняючи такі побічні реакції як седація, сонливість, непритомність, розмитість зору, диплопія (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Шизофренія. Рекомендована початкова доза препарату Зікалор® становить 10 мг або 15 мг 1 раз на добу з підтримуючою дозою 15 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. Зікалор® ефективний у діапазоні доз від 10 мг до 30 мг на добу. Підвищення ефективності при прийомі доз, що перевищують добову дозу 15 мг, не продемонстровано, хоча окремим пацієнтам може бути корисна підвищена доза. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу. Рекомендована початкова доза препарату Зікалор® становить 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Препарат можна призначати як монотерапію або у складі комбінованого лікування. Для окремих пацієнтів може бути ефективним підвищення дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Профілактика повторних маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу. Для запобігання рецидивам маніакальних епізодів у пацієнтів, які приймали арипіпразол як монотерапію або у складі комбінованого лікування, слід продовжувати прийом препарату в тій самій дозі. Виходячи з клінічного стану пацієнта, можлива корекція добової дози, у тому числі її зниження.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Пацієнтам від середнього до помірного ступеня печінкової недостатності корекція дози не потрібна. Для надання рекомендацій пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки існуючих даних недостатньо. Таким пацієнтам дозу слід підбирати дуже обережно. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки максимальну добову дозу 30 мг слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Коригування дози не потрібне.

Пацієнти літнього віку. Ефективність препарату Зікалор® при лікуванні шизофренії та біполярного розладу I типу у пацієнтів віком від 65 років не встановлена. Беручи до уваги більш високу чутливість цієї популяції пацієнтів, слід розглянути доцільність застосування нижчої початкової дози препарату, якщо дозволяють інші клінічні фактори.

Стать. Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна.

Куріння. З огляду на шлях метаболізму лікарського засобу Зікалор®, курцям корекція доз не потрібна.

Коригування дози при взаємодії. При супутньому застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4 або CYP2D6 з арипіпразолом дозу арипіпразолу слід зменшити. Якщо зі схеми комбінованого лікування виключається інгібітор CYP3A4 або CYP2D6, дозу арипіпразолу слід збільшити. При супутньому застосуванні потужного індуктора CYP3A4 з арипіпразолом дозу препарату слід збільшити. Якщо зі схеми комбінованого

лікування виключається індуктор CYP3A4, дозу арипіпразолу потрібно зменшити до рекомендованої.

Діти.

Препарат Зікалор® у даному дозуванні не рекомендований для застосування дітям.

Передозування.

Ознаки та симптоми. Під час клінічних досліджень і за результатами постмаркетингового досвіду у дорослих пацієнтів було виявлено випадки навмисного або випадкового гострого передозування арипіпразолом дозами до 1260 мг без подальшого летального наслідку. Потенційно важливими з медичної точки зору ознаками та симптомами, що спостерігалися, були летаргія, підвищений артеріальний тиск, сонливість, тахікардія, нудота, блювання та діарея. Крім цього, були отримані дані про випадкове передозування винятково арипіпразолом (у дозі до 195 мг) у дітей без летальних наслідків. Потенційно важливими з медичної точки зору симптомами, що спостерігалися, були сонливість, короткочасна втрата свідомості та екстрапірамідні симптоми.

Лікування. Лікування передозування повинно включати підтримуючу терапію, забезпечення прохідності дихальних шляхів, оксигенотерапію, штучну вентиляцію легень, а також контроль симптомів. Слід брати до уваги можливість передозування чисельними лікарськими засобами. Через це необхідно негайно розпочати контроль стану серцево-судинної системи, що повинен включати постійний моніторинг ЕКГ для виявлення можливої аритмії. Після підтвердженого або імовірного передозування арипіпразолом необхідний ретельний медичний нагляд і контроль за станом пацієнта до його відновлення. Активоване вугілля (50 г), що застосовувалося через 1 годину після прийому арипіпразолу, знижувало показник C_{max} арипіпразолу приблизно на 41 %, а показник AUC – приблизно на 51 %, що вказує на можливу ефективність активованого вугілля в лікуванні передозування.

Гемодіаліз. Хоча інформація про вплив гемодіалізу на лікування передозування арипіпразолом відсутня, малоймовірно, щоб гемодіаліз міг бути корисним у лікуванні передозування, оскільки арипіпразол значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося в плацебо-контрольованих дослідженнях, були акатизія та нудота, кожна з яких виникала у понад 3 % пацієнтів, які отримували перорально арипіпразол. Нижче наведено частоту виникнення побічних реакцій, пов’язаних із терапією арипіпразолом, що базується на побічних ефектах, про які повідомлялося під час клінічних випробувань та/або постмаркетингового застосування. Частоту побічних реакцій визначено до класифікації систем органів і частоти виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000), частота невідома (не можна визначити за наявними даними). Частоту побічних реакцій протягом постмаркетингового застосування не можна визначити, оскільки інформацію про побічні реакції отримують зі спонтанних повідомлень, тому частота цих побічних реакцій

класифікується як «невідома».

З боку крові та лімфатичної системи: частота невідома – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: частота невідома – алергічні реакції (наприклад, анафілактична реакція, ангіоедема, включаючи опухлий язик, набряк язика, набряк обличчя, алергічний свербіж або кропив'янка).

З боку ендокринної системи: нечасто – гіперпролактинемія, зниження рівня пролактину в крові; частота невідома – діабетична гіперосмолярна кома, діабетичний кетоацидоз.

З боку метаболізму та харчування: часто – цукровий діабет; нечасто – гіперглікемія; частота невідома – гіпонатріємія, анорексія.

З боку психіки: часто – безсоння, тривожність, занепокоєння; нечасто – депресія, гіперсексуальність; частота невідома – суїцидальні спроби, суїцидальні думки та суїцид, патологічна ігроманія, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, непереборний потяг до покупок, поріоманія, агресія, збудження, нервозність.

З боку нервової системи: часто – акатизія, екстрапірамідні розлади, тремор, головний біль, седація, сонливість, запаморочення; нечасто – дистонія, пізня дискінезія, синдром неспокійних ніг; частота невідома – злоякісний нейролептичний синдром, конвульсії *grandmal*, серотоніновий синдром, порушення мовлення.

З боку органів зору: часто – нечіткість зору; нечасто – диплопія, світлобоязнь; частота невідома – окулогірний криз.

З боку серця: нечасто – тахікардія; частота невідома – раптовий незрозумілий летальний наслідок, *torsades de pointes*, шлуночкова аритмія, зупинка серця, брадикардія.

З боку судин: нечасто – ортостатична гіпотензія; частота невідома – венозна тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен), артеріальна гіпертензія, непритомність.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – гикавка; частота невідома – аспіраційна пневмонія, ларингоспазм, орофарингеальний спазм.

З боку травної системи: часто – запор, диспепсія, нудота, підвищене слиновиділення, блювання;

частота невідома – панкреатит, дисфагія, діарея, дискомфорт у ділянці живота, дискомфорт у ділянці шлунка.

З боку гепатобіліарної системи: частота невідома – печінкова недостатність, гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірних тканин: частота невідома – висипання, реакція світлочутливості, алопеція, підвищена пітливість, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку кістково-м'язової та сполучної тканин: частота невідома – рабдоміоліз, міалгія, скутість.

З боку нирок і сечовидільної системи: частота невідома – нетримання сечі, затримка сечі.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан: частота невідома – синдром відміни лікарських засобів у новонароджених.

З боку репродуктивної системи та грудей: частота невідома – пріапізм.

Загальні розлади: часто – втома; частота невідома – розлади терморегуляції (гіпотермія, пірексія), біль у грудях, периферичний набряк.

Дослідження: частота невідома – збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, підвищення рівня
аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази, підвищення рівня глюкози у крові, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, коливання рівня глюкози крові, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), подовження QT-інтервалу.

Опис окремих побічних реакцій

Дорослі

Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)

Шизофренія. У 52-тижневому контрольованому дослідженні у пацієнтів, які отримували арипіпразол, частота розвитку ЕПС, включаючи паркінсонізм, акатизію, дистонію та дискінезію, була нижчою (25,7 %) порівняно з пацієнтами, які отримували галоперидол (57,3 %). У тривалому 26-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні частота ЕПС була 19 % для пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, та 13,1 % для пацієнтів, які отримували плацебо. В іншому 26-тижневому контрольованому дослідженні частота ЕПС була 14,8 % для пацієнтів, які отримували лікування арипіпразолом, і 15,1 % для пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном.

Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу. У контрольованому 12-тижневому дослідженні частота ЕПС становила 23,5 % для пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом, і 53,3 % для пацієнтів, які отримували галоперидол. В іншому 12-тижневому дослідженні частота виникнення ЕПС становила 26,6 % для пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 17,6 % для пацієнтів, які отримували літій. У довготривалій 26-тижневій фазі тестування плацебо-контрольованого дослідження частота ЕПС становила 18,2 % для пацієнтів, які отримували арипіпразол, і 15,7 % для пацієнтів, які отримували плацебо.

Акатизія. У плацебо-контрольованих 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. Симптоми дистонії, тривалої аномальної контракції груп м'язів, можуть спостерігатися у перші кілька днів лікування. Симптоми дистонії включають спазм м'язів шиї, який іноді прогресує до стиснення у горлі, труднощів проковтування,

труднощів дихання, протрузії язика. Дистонія виникає частіше та посилюється при збільшенні дози антипсихотичних засобів, у тому числі арипіпразолу. Підвищений ризик гострої дистонії виникає у чоловіків і пацієнтів молодшого віку.

Пролактин. Арипіпразол спричиняв зміну концентрації пролактину у сироватці крові (зменшення або збільшення) порівняно з початковою концентрацією.

Лабораторні параметри. Клінічно значущих відмінностей звичайних лабораторних показників і ліпідних параметрів у групах пацієнтів, які отримували арипіпразол і плацебо, не виявлено. Підвищення рівня КФК зазвичай тимчасове і безсимптомне, спостерігалося у 3,5 % пацієнтів, які застосовували арипіпразол, і у 2,0 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Звітування про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3, 6 або 9 блістерів в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Міхаіл Ірaклеус 2, Ажиос Атанассіос, Лімассол, 4101, Кіпр/Agios Athanassios Industrial Area, Michail Irakleous 2, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.