

M. Zupovcu

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

- ▲ ZOLPRIX / ЗОЛПРИКС 5 mg таблети
 - ▲ ZOLPRIX / ЗОЛПРИКС 10 mg таблети
 - ▲ ZOLPRIX / ЗОЛПРИКС 30 mg таблети
- aripiprazol*

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ZOLPRIX / ЗОЛПРИКС 5 mg таблети
ZOLPRIX / ЗОЛПРИКС 10 mg таблети
ZOLPRIX / ЗОЛПРИКС 30 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ЗОЛПРИКС 5 mg таблети: една таблета содржи 5 mg арипипразол и помошна супстанција 29.37 mg лактоза.
ЗОЛПРИКС 10 mg таблети: една таблета содржи 10 mg арипипразол и помошна супстанција 58.74 mg лактоза.
ЗОЛПРИКС 30 mg таблети: една таблета содржи 30 mg арипипразол и помошна супстанција 176.20 mg лактоза.

За целосен состав видете поглавје 6. 1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

ЗОЛПРИКС 5 mg таблетата е овална, со розева боја, со втиснато "ОНС" од едната страна и "101" од другата страна.

ЗОЛПРИКС 10 mg таблетата е округла, благо конвексна таблета, со розева боја, со втиснато "S" од едната страна и "10" од другата страна на таблетата.

ЗОЛПРИКС 30 mg таблетата е округла, благо конвексна таблета, со розева боја, со втиснато "S" од едната страна и "30" од другата страна на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Арипипразолот е индициран за лекување на шизофренија кај возрасни и адолесценти на возраст од 15 и повеќе години.

Арипипразолот е индициран за терапија на умерени до тешки манични епизоди.

Арипипразолот е индициран за превенција на рекурентни епизоди кај пациенти со биполарни нарушувања од типот I, кои во маничната фаза одговориле на терапијата со овој лек (видете го поглавјето 5.1).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни

Шизофренија: препорачана почетна доза на арипипразол е 10 или 15 mg дневно, а доза на одржување е 15 mg дневно и се применува еднаш на ден, независно од оброците.



Ufey

Арипипразолот е ефикасен во опсег на дози од 10 до 30 mg на ден. Не е утврдена поголема делотворност при дози поголеми од 15 mg дневно, иако одделни пациенти можат да имаат корист од поголеми дози од овој лек. Максималната дневна доза не смее да биде поголема од 30 mg.

Манични епизоди: препорачана почетна доза на арипипразол е 15 mg еднаш на ден, независно од оброците, како монотерапија или комбинирана терапија (видете го поглавјето 5.1). На некои болни може да им користи и поголема доза. Максималната дневна доза не смее да биде поголема од 30 mg.

Превенција на рекурентни епизоди кај биполарно нарушување од тип I: за спречување на повторување на маничните епизоди кај болни кои добивале арипипразол како монотерапија или комбинирана терапија, потребно е да се продолжи со терапијата со иста доза. Приспособување на дневната доза, вклучувајќи го и намалувањето на дозата, треба да се процени врз основа на клиничката состојба на пациентот.

Педијатриски пациенти

Шизофренија кај адолесценти на возраст од 15 и повеќе години:

Препорачана почетна доза за арипипразол е 10 mg еднаш дневно, независно од оброците. Лекувањето треба да се започне со доза од 2 mg за 2 дена, со титрација до 5 mg за 2 дополнителни дена, до постигнување на препорачаната дневна доза од 10 mg. Доколку е можно, следното зголемување на дозата треба да се даде во дозен режим од 5 mg до максимална доза од 30 mg дневно (видете го поглавјето 5.1)

Арипипразолот е ефикасен во опсег на дози од 10 до 30 mg на ден. Не е утврдена поголема делотворност при дози поголеми од 10 mg дневно, иако одделни пациенти можат да имаат корист од поголеми дози од овој лек.

Арипипразол не се препорачува кај пациенти помлади од 15 години бидејќи нема доволно податоци за безбедноста и делотворноста од примената на лекот кај таа возрасна група (видете поглавје 4.8 и 5.1).

Раздрзливост поврзана со аутистични пореметувања:

Безбедноста и делотворноста од примената на арипипразол кај деца и адолесценти помлади од 18 години за сега не е утврдена. Моментално достапните податоци опишани се во поглавјето 5.1, но без препораки за дозирањето.

Болни со оштетена функција на црниот дроб

Кај болни со благо до умерено оштетена функција на црниот дроб не е потребно приспособување на дозата. Достапните податоци не се доволни за изработка на препорака за дозирањето кај болни со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб. Кај овие болни лекот треба да се дозира со претпазливост, особено при максимална дневна доза од 30 mg (видете го поглавјето 5.2).

Болни со оштетена функција на бубрезите

Кај болни со оштетена функција на бубрезите не е потребно да се приспособи дозата.



Постари лица

Делотворноста на арипипразолот при лекување на шизофренија и биполарни пореметувања кај пациенти на возраст од 65 години и повеќе не е утврдена. Со оглед на поголемата осетливост на таа популација, потребно е да се разгледа примената на пониска почетна доза кога тоа го дозволуваат клиничките фактори (видете го поглавјето 4.4).

Пол

Не е потребно да се приспособува дозата кај жени во споредба со мажите (видете го поглавјето 5.2).

Пушење

Не е потребно приспособување на дозата и опсегот на дозирање кај пушачи во однос на непушачите (видете го поглавјето 4.5).

Приспособување на дозата со оглед на интеракциите

При истовремена примена на јаки инхибитори на ензимите CYP3A4 или CYP2D6 и на арипипразол, треба да се намали дозата на арипипразол. По прекинување на примената на инхибиторите на ензимите CYP3A4 или CYP2D6 за време на комбинираната терапија, дозата на арипипразол треба да се зголеми (видете го поглавјето 4.5).

При истовремена примена на јаки индуктори на ензимот CYP3A4 и на арипипразол, дозата на арипипразол треба да се зголеми. По прекинување на примената на индукторите на ензимот CYP3A4 како дел од комбинираната терапија, дозата на арипипразол треба да се намали до препорачаната доза (видете го поглавјето 4.5).

Начин на примена

ЗОЛПРИКС таблетите се наменети за перорална примена.

4.3 Контраиндикации

Лекот е контраиндициран во случаи на преосетливост кон активната материја или кон било која помошна материја.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

За време на лекувањето на психоза, до подобрување на клиничката состојба на болниот можат да поминат од неколку дена па до неколку седмици. За време на овој период болните треба внимателно да се надгледуваат.

Појавата на суицидално однесување е својствена кај психози и нарушувања на расположението, а кај некои случаи на постари пациенти на кои им е дадена или прекината антипсихотична терапија, вклучувајќи ја терапијата со арипипразол (видете го поглавјето 4.8). Терапијата со антипсихотици треба внимателно да се надгледува кај високоризичните пациенти. Резултатите на една епидемиолошка студија покажаа дека кај пациенти со шизофренија или биполарно нарушување не е забележан зголемен ризик од суицидалност при примена на терапија со арипипразол во споредба со другите антипсихотици.



Кардиоваскуларни нарушувања: арипипразолот мора да се дава со претпазливост на пациенти кои боледуваат од кардиоваскуларни болести (инфаркт на миокардот или исхемиска болест на срцето, затајување на срцето или нарушувања на спроводливоста), цереброваскуларни болести, при состојби кои можат да го предиспонираат пациентот за развој на хипотензија (дехидрација, хиповолемија и лекување со антихипертензивни лекови) или хипертензија, вклучувајќи акцелерирана или малигна хипертензија.

Со примена на антипсихотици, забележани се и случаи на венска тромбоемболија (VTE). Бидејќи пациентите лекувани со антипсихотици често имаат стекнати фактори на ризик за развој на венска тромбоемболија, потребно е да се утврдат сите можни фактори на ризик за развој на венска тромбоемболија пред и за време на лекувањето со арипипразол, со спроведување на превентивни мерки.

Нарушувања на спроводливоста: кај клиничките испитувања на арипипразол, клинички значајно продолжени QT интервал бил без значајни разлики во споредба со плацебото. Како и другите антипсихотици, арипипразолот треба да се применува со претпазливост кај пациенти со историја на продолжен QT интервал.

Тардивна дискинезија: во компаративни испитувања во траење на една година или пократко, примената на арипипразол била придружена со статистички значајно намалување на инциденца на терапија на ургентна дискинезија. Доколку се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија кај пациенти на терапија со арипипразол, потребно е да се разгледа намалување на дозата или прекинување на терапијата. Овие симптоми можат привремено да се влошат или да се појават по прекинување на лекувањето.

Невролептичен малиген синдром (НМС): НМС е потенцијално смртоносна група на симптоми поврзана со примената на антипсихотици. При клиничките испитувања за време на лекувањето со арипипразол забележани се ретки случаи на НМС. Клиничките манифестации на НМС се хиперпирексија, ригидност на мускулите, променет ментален статус, а забележана е и нестабилност на автономниот нервен систем (неправилан пулс или крвен притисок, тахикардија, дијафореза и срцева дисритмија). Дополнителните знаци можат да вклучат зголемена вредност на креатин фосфокиназата, миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутно затајување на бубрезите. Меѓутоа, зголемени вредности на креатин фосфокиназата и рабдомиолизата, кои не се нужно поврзани со НМС, исто така се забележани. Доколку пациентот развие симптоми кои упатуваат на НМС, примената на сите антипсихотици, вклучувајќи го и арипипразолот, мора да се прекине.

Конвулзии: при клиничките испитувања за време на лекувањето со арипипразол повремено се забележани случаи на конвулзии. Заради тоа арипипразолот треба да се дава со претпазливост кај пациенти кои порано имале опишани случаи на конвулзивни нарушувања.

Постари пациенти со психоза поврзана со деменција:



Зголемена смртност: во три со плацебо контролирани испитувања (n=938; средна возраст: 82,4 години; распон: 56-99 години) кај постари пациенти со психоза поврзана со Алцхајмерова болест, пациентите лекувани со арипипразол имале зголемен ризик од смрт во споредба со плацебо групата. Стапката на смртност кај пациенти лекувани со арипипразол била 3,5% во споредба со 1,7% кај групата која добивала плацебо. Иако причините на смртност биле различни, повеќето смртни случаи биле од кардиоваскуларна природа (на пр. затајување на срцето, ненадејна смрт) или од инфективна природа (на пр. воспаление на белите дробови).

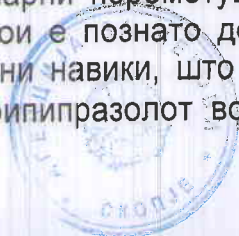
Цереброваскуларни несакани дејства: при истите испитувања, цереброваскуларни несакани дејства (на пр. мозочен удар, транзиторен исхемичен атак), вклучувајќи и смртен исход, биле забележани кај пациенти (средна возраст: 84 години; распон: 78-88 години). Општо земено, кај 1,3% пациенти лекувани со арипипразол забележани се цереброваскуларни несакани дејства во споредба со 0,6% пациенти кои при тие испитувања добивале плацебо. Таа разлика не била статистички значајна. Меѓутоа, кај едно од овие испитувања, односно кај испитувањето на фиксна доза, кај пациенти лекувани со арипипразол постоела значајна поврзаност на дозата и на цереброваскуларните несакани дејства.

Арипипразол не е индициран за лекување на психоза поврзана со деменција.

Хипергликемија и шеќерна болест: хипергликемија и/или појава или влошување на дијабетес, во некои случаи изразена и поврзана со кетоацидоза и хиперосмоларна кома или смрт, забележана е кај пациенти лекувани со атипични антипсихотици, вклучувајќи го и арипипразолот. Како можни предиспонирачки фактори на ризик за сериозни компликации се вклучуваат прекумерна тежина и шеќерната болест. При клиничките испитувања со арипипразол немало значајни разлики во зачестеноста на несаканите дејства поврзани со хипергликемијата (вклучувајќи и дијабетес) или во абнормални лабораториски вредности на гликемијата во споредба со плацебото. Прецизни процени на ризик од несакани дејства поврзани со хипергликемијата кај пациенти лекувани со арипипразол, како и кај пациенти лекувани со други атипични антипсихотици, не се достапни, па директната споредба не е можна. Пациентите лекувани со било кој антипсихотик, вклучувајќи го и арипипразолот, треба да бидат под надзор со оглед на знаците и симптомите на хипергликемија (полидипсија, полиурија, полифагија и слабост), додека пациентите со шеќерна болест или со ризични фактори за појава на шеќерна болест треба редовно да бидат под надзор со оглед на влошувањето на контролата на гликозата. Потребна е редовна контрола и на телесната тежина.

Преосетливост: како и другите лекови, арипипразолот може да предизвика реакции на преосетливост карактеризирани со симптоми на алергија (видете го поглавјето 4.8).

Пораст на телесната тежина: порастот на телесната тежина е вообичаен кај пациенти со шизофренија и биполарни пореметувања, заради коморбидитетот, употребата на антипсихотици за кои е познато дека предизвикуваат пораст на телесната тежина и лошите животни навики, што може да доведе до сериозни компликации. По ставањето на арипипразолот во промет, кај пациенти кои го



употребувале забележан е пораст на телесната тежина. При случаи на пораст на телесната тежина обично се работи за пациенти со значајни ризични фактори како што се шеќерна болест, нарушувања на тироидната жлезда или аденом на хипофизата во анамнезата. При клиничките испитувања не е покажано дека арипипразолот предизвикува клинички значаен пораст на телесната маса (видете го поглавјето 5.1).

Дисфагија: нарушувањето на мотилитетот на хранопроводот и аспирацијата поврзани се со примената на антипсихотици, вклучувајќи го и арипипразолот. Кога кај пациентите постои ризик од аспирациско воспаление на белите дробови, арипипразолот, како и другите антипсихотици, треба да се применува со претпазливост.

Лактоза: ЗОЛПРИКС таблетите содржат лактоза, па не треба да ги употребуваат пациенти со ретки наследни нарушувања на неподносување на галактоза, хиполактиција предизвикана со полиморфизам на гени за лактоза (недостаток на Lарр лактаза) или малапсорпција на гликоза и галактоза.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Со оглед на антагонизмот кон α_1 адренергичките рецептори, арипипразолот може да го зголеми ефектот на некои антихипертензивни лекови.

Со оглед на примарните ефекти на арипипразолот врз централниот нервен систем (ЦНС), потребна е претпазливост при употреба на арипипразол со алкохол или со други лекови при терапија на нарушувања на централниот нервен систем кај кои некои несакани дејства (како на пр. седација) се преклопуваат (видете го поглавјето 4.8).

Претпазливост е потребна доколку арипипразолот се применува истовремено со лекови за кои е познато дека предизвикуваат продолжување на QT интервалот или нерамнотежата на електролитите.

Можност за влијание на другите лекови врз арипипразолот:

H_2 антагонистот фамотидин (блокатор на киселината во желудникот) го намалува степенот на апсорпција на арипипразолот, но овој ефект не се смета за клинички значаен.

Арипипразолот се метаболизира преку повеќекратни патишта, вклучувајќи ги и ензимите CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Затоа, кај пушачи не е потребно приспособување на дозата.

При клиничките испитувања на здрави испитаници, силниот инхибитор на ензимот CYP2D6 (кинидин) ја зголеми површината под кривата (AUC) на арипипразолот за 107%, додека максималната концентрација (C_{max}) остана непроменета. AUC и C_{max} на дехидроарипипразолот (активниот метаболит) се намалени, за 32% и за 47%. При истовремената примена со кинидин, дозата на арипипразол треба да се намали на приближно половина од пропишаната доза. За другите силни



инхибитори на ензимот CYP2D6, на пр. флуоксетин и пароксетин, може да се очекува дека имаат сличен ефект па потребно е дозата адекватно да се намали.

При клиничкото испитување на здрави испитаници, силниот инхибитор CYP3A4 (кетоконазол) го зголемил AUC на арипипразолот за 63%, а C_{max} за 37%. AUC на дехидроарипипразолот се зголемил за 77%, а C_{max} на дехидроарипипразолот се зголемил за 43%. Кај бавните CYP2D6 метаболизатори, истовремената примена на силните инхибитори на CYP3A4 може да резултира со поголеми концентрации на арипипразол во плазмата во споредба со брзите метаболизатори на CYP2D6. При разгледување на истовремената примена на кетоконазол и на другите силни инхибитори на CYP3A4 со арипипразол, можната корист треба да го надмине можниот ризик за пациентот. При истовремена примена на кетоконазол и на арипипразол, дозата на арипипразол треба да се намали на отприлика половина од пропишаната доза. За другите силни инхибитори на CYP3A4, како итраконазол и инхибиторите на ХИВ протеазата, можат да се очекуваат слични ефекти, па потребно е дозата на ист начин да се намали.

По прекинување на употребата на инхибиторите на CYP2D6 или 3A4, дозирањето на арипипразол треба да се зголеми на ниво од пред воведувањето на придружната терапија.

Благ пораст на концентрацијата на арипипразол може да се очекува при истовремена примена на слаби инхибитори на CYP3A4 (на пр. дилтиазем или есциталопрам) или на CYP2D6.

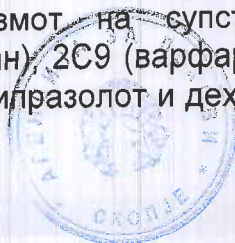
По истовремена примена на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4, геометриската средна вредност на C_{max} била за 68% помала, а AUC за 73% помала во споредба со примената само на арипипразол (30 mg). Слично на тоа, за дехидроарипипразолот геометриската средна вредност на C_{max} била за 69% помала, а AUC за 71% помала по истовремената примена со карбамазепин во споредба со вредностите по примената на самиот арипипразол.

При истовремена примена на арипипразол и на карбамазепин, дозата на арипипразол треба двојно да се зголеми. Може да се очекува другите силни индуктори на CYP3A4 (како рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренз, невирапин и кантарион) да имаат слични ефекти и да биде потребна примена на слично зголемување на дозата. По укинувањето на силните индуктори на CYP3A4, дозата на арипипразол треба да се намали на препорачаната.

При истовремена примена на арипипразол со валпроат или литиум, немало клинички значајни промени во концентрациите на арипипразол.

Влијание на арипипразолот врз другите лекови:

При клиничките испитувања, дозите на арипипразол од 10-30 mg/ден немале значајно влијание врз метаболизмот на супстратот на CYP2D6 (однос декстрометорфан/3-метоксиморфинан), 2C9 (варфарин), 2C19 (омепразол) и 3A4 (декстрометорфан). Освен тоа, арипипразолот и дехидроарипипразолот *ин витро*



не покажале потенцијал за менување на метаболизмот посредуван од ензимот CYP1A2. Затоа не се очекува дека арипипразолот би предизвикал клинички важни интеракции со лековите кои се посредувани од овие ензими.

При истовремена примена на арипипразол со валпроат, литиум или ламотригин, немало клинички значајни промени во концентрациите на валпроат, литиум или ламотригин.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема соодветни, добро контролирани испитувања со арипипразол кај бремени жени. Иако се забележани конгенитални аномалии, причинската поврзаност со арипипразолот не е утврдена. Испитувањата на животни не можеле да ја исклучат можната токсичност за развој на плодот (видете го поглавјето 5.3). Пациентките треба да се советуваат да го известат својот лекар доколку забременат или сакаат да забременат за време на лекувањето со арипипразол. Со оглед на недоволните информации за безбедноста на примената кај луѓето и вознемирувачките резултати добиени за време на испитувањата на репродуктивната токсичност кај животните, овој лек не смее да се применува за време на бременост, освен ако очекуваната корист за мајката јасно го оправдува можниот ризик за плодот.

Новороденчињата изложени на антипсихотици (вклучително и арипипразол) за време на последното тримесечје од бременоста се под ризик од појава на несакани дејства, вклучувајќи ги екстрапирамидалните симптоми и симптомите на апстиненција кои можат да бидат од различен степен на тежина и различно траење. Забележени се раздразливост, хипертонија, хипотонија, тремор, сонливост, респираторен дистрес и нарушувања на хранењето. Заради тоа новороденчињата треба внимателно да се надгледуваат.

Доење

Арипипразолот за време на лактација се излучува во млекото на испитуваните женки стаорци. Не е познато дали арипипразолот се излучува во мајчиното млеко кај луѓе. Пациентките треба да се известат да не дојат доколку добиваат терапија со арипипразол.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Арипипразол има силно влијание врз психофизичките способности и за време на терапијата со овој лек, не е дозволено управување со моторни возила, ниту пак работа со машини (видете поглавје 4.8).

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчесто забележани несакани дејства кај плацебо контролираните испитувања се акатизија и мачнина. Секое се појавува кај повеќе од 3% пациенти лекувани со орални форми на арипипразол.



Следните несакани дејства се појавуваат почесто ($\geq 1/100$) отколку кај плацебо, или се забележани како можни клинички значајни несакани дејства (*).

Зачестеноста на наведените несакани дејства дефинирана е со помош на следните критериуми: често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Психијатриски нарушувања

Често: немир, несоница, анксиозност

Помалку често: депресија*.

Нарушувања на нервниот систем

Често: екстрапирамидални нарушувања, акатизија, тремор, вртоглавица, сонливост, седација, главоболка.

Нарушувања на очите

Често: замаглен вид

Срцеви нарушувања

Помалку често: тахикардија*.

Васкуларни нарушувања

Помалку често: ортостатска хипотензија*.

Нарушувања на дигестивниот систем

Често: диспепсија, повраќање, мачнина, констипација, хиперсекреција на плунката.

Општи нарушувања и реакции на местото на примената

Често: замор.

Екстрапирамидални симптоми (ЕПС):

Шизофренија – при долготрајно контролирано испитување во траење од 52 седмици, пациентите лекувани со арипипразол имале вкупно пониска (25,8%) зачестеност на ЕПС вклучувајќи паркинсонизам, акатизија, дистонија и дискинезија во споредба со пациенти лекувани со халоперидол (57,3%). При долготрајното плацебо-контролирано испитување во траење од 26 седмици, зачестеноста на ЕПС била 19% кај пациенти лекувани со арипипразол, а 13,1% кај пациенти кои добивале плацебо. При друго долготрајно контролирано испитување во траење од 26 седмици, зачестеноста на ЕПС била 14,8% кај пациенти лекувани со арипипразол и 15,1% кај пациенти лекувани со оланзапин.

Манични епизоди кај биполарно нарушување од типот I - при контролирано испитување во траење од 12 седмици, зачестеноста на ЕПС била 23,5% кај пациенти лекувани со арипипразол и 53,3% кај пациенти лекувани со халоперидол. При друго испитување во траење од 12 седмици, зачестеноста на ЕПС била 26,6% кај пациенти лекувани со арипипразол и 17,6% кај пациенти лекувани со литиум. Во долготрајната фаза на одржување испитување



контролирано со плацебо, која траела 26 седмици, зачестеноста на ЕПС била 18,2% кај пациенти лекувани со арипипразол и 15,7% кај пациенти кои добивале плацебо.

При испитувањата контролирани со плацебо, зачестеноста на акатазија кај биполарните пациенти била 12,1% при лекување со арипипразол и 3,2% при добивање на плацебо. Кај пациенти со шизофренија зачестеноста на акатазија била 6,2% при лекување со арипипразол и 3,0% со плацебо.

Дистонија:

Ефект на групата: симптоми на дистонија, продолжени невообичаени контракции на мускулните групи, можат да се појават кај поосетливи поединци за време на првите неколку дена од лекувањето. Симптомите на дистонија вклучуваат: грчеви на мускулите на вратот кои понекогаш се развиваат до стегане на грлото, тешкотии при голтање, тешкотии при дишење и/или протрузии на јазикот. Овие симптоми можат да се појават при ниски дози, но се јавуваат почесто, посериозни се и појаки при примена на повисоки дози и на појаки антипсихотици од првата генерација. Зголемен ризик од акутна дистонија е забележан кај мажите и кај помладите возрасни групи.

Споредбите помеѓу арипипразол и плацебо со оглед на бројот на пациенти со потенцијално клинички значајни промени на рутинските лабораториски вредности и вредностите на липидите не укажаа на медицински значајни разлики (видете го поглавјето 5.1). Зголемените вредности на СРК (креатин фосфокиназа), начелно минливи и асимптоматски, биле забележани кај 3,5% пациенти при терапија со арипипразол, во споредба со 2,0% пациенти кои добивале плацебо.

Други согледувања:

Несаканите дејства за кои се знае дека се поврзани со терапијата со антипсихотици, а исто така се забележани за време на лекувањето со арипипразол, вклучуваат невролептичен малиген синдром, тардивна дискинезија, конвулзии, цереброваскуларни несакани дејства и зголемена смртност кај постарите дементни пациенти, хипергликемија и шеќерна болест (видете го поглавјето 4.4).

Педијатриска популација:

При краткотрајно плацебо контролирано клиничко испитување кое вклучило 302 адолесценти (13-17 години) со шизофренија, зачестеноста и видот на несаканите дејства биле слични како кај возрасните, освен што следните настани се забележани почесто кај адолесценти на терапија со арипипразол во однос на возрасните на терапија со арипипразол (и почесто отколку кај плацебо контролираната група): сонливост/седација и екстрапирамедални нарушувања биле забележани многу често ($\geq 1/10$); сува уста, зголемен апетит и ортостатска хипотензија биле забележани често ($\geq 1/100 < 1/10$).

Безбедносниот профил при 26-седмично отворено продолжение на испитување бил сличен на оној кој е забележан за време на кратко, плацебо контролирано испитување.

Кај вкупната популација на адолесценти со шизофренија (13-17 години) изложена



на арипипразол во траење до две години, инциденцијата на ниско ниво на пролактин (<3 ng/ml) кај девојки била 29,5%, а на ниско ниво на пролактин кај момчиња (<2 ng/ml) била 48,3%.

Пост-маркетиншко искуство:

Подолу наведените несакани реакции забележани се за време на пост-маркетиншкото следење. Зачестеноста на овие реакции се смета за непозната (не може да се процени од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Алергиски реакции (на пр. анафилаксија, ангиоедем вклучувајќи отечен јазик, едем на јазикот, едем на лицето, јадеж или уртикарија).

Ендокрини нарушувања

Хипергликемија, шеќерна болест, дијабетична кетоацидоза, дијабетична хиперосмоларна кома.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Пораст на телесната тежина, намалување на телесната тежина, анорексија, хипонатремија.

Психијатриски нарушувања

Агитираност, нервоза; обид за самоубиство, идеи за самоубиство и извршено самоубиство (видете го поглавјето 4.4).

Нарушувања на нервниот систем

Нарушување на говорот, невролептичен малиген синдром (НМС), конвулзии гранд-мал.

Срцеви нарушувања

Продолжување на QT интервалот, вентрикуларни аритмии, ненадејна необјаслива смрт, срцев застој, *torsades de pointes*, брадикардија.

Васкуларни нарушувања

Синкопа, хипертензија, венска тромбоемболија (вклучувајќи белодробна емболија и длабока венска тромбоза).

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Орофарингеален спазам, ларингоспазам, аспирациска пневмонија.

Нарушувања на дигестивниот систем

Панкреатитис, дисфагија, непријатност во стомакот, непријатност во желудникот, пролив.

Нарушувања на црниот дроб и на жолчката



Жолтица, хепатитис, пораст на нивото на аланин аминотрансферазата (АЛТ), пораст на нивото на аспартат аминотрансферазата (АСТ), пораст на нивото на гама глутамил трансферазата (ГГТ), пораст на нивото на алкалната фосфатаза.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Исипување, реакција на фотоосетливост, алопеција, хиперхидроза.

Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво

Рабдомиолиза, миалгија, вкочанетост.

Нарушувања поврзани со бременост, доење, перинатален период

Неонатален апстиненцијален синдром (видете поглавје 4.6).

Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем

Уринарна инконтиненција, уринарна ретенција.

Репродуктивен систем и нарушувања на дојките

Пријапизам.

Општи нарушувања и реакции на местото на примената

Нарушувања на регулацијата на температурата (на пр. хипотермија, пирексија), болки во градниот кош, периферни едеми.

Лабораториски испитувања

Пораст на нивото на креатин фосфокиназата, пораст на нивото на гликоза во крвта, осцилација на гликозата во крвта, пораст на нивото на гликозилираниот хемоглобин.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

При клиничките испитувања по ставањето на лекот во промет, случајно или намерно акутно предозирање со арипипразол без смртен исход било забележано кај возрасните пациенти со примена на доза до 1260 mg. Забележаните клинички значајни знаци и симптоми вклучувале летаргија, повишен крвен притисок, сонливост, тахикардија, мачнина, повраќање и пролив. Освен тоа, забележани се случајно предозирање со самиот арипипразол (до 195 mg) кај деца, без смртен исход. Клиничките сериозни знаци и симптоми вклучуваат сонливост, минлива загуба на свеста и екстрапирамидални симптоми.

Предозирањето треба да се лекува со супортивна терапија, одржување на проодност на респираторните патишта, оксигенација и вентилација, и со третирање на симптомите. Треба да се разгледа можноста да во предозирањето се вклучени повеќе лекови. Заради тоа треба веднаш да се започне со кардиоваскуларен надзор. Неопходно е континуиран електрокардиографски надзор за да се откријат можните аритмии. По секое потврдено или суспектно предозирање со арипипразол, непосредниот медицински надзор и надгледувањето треба да продолжат сè до закрепнувањето на пациентот.



Активниот јаглен (50 g), применет еден час по арипипразолот, го намалил C_{max} на арипипразолот за околу 41%, а AUC за околу 51%, што упатува на заклучокот дека активниот јаглен може да биде делотворен при лекување на предозирањето.

Иако нема информации за влијанието на хемодијализата врз лекувањето на предозирањето со арипипразол, не треба да се очекува дека хемодијализата била корисна при лекувањето на предозирањето бидејќи арипипразолот во најголема мерка се врзува со белковините на плазмата.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: други антипсихотици

АТК ознака: N05AX12

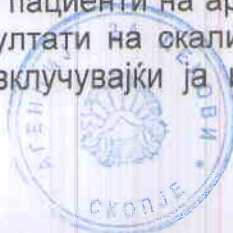
Се претпоставува дека делотворноста на арипипразолот во лекувањето на шизофренија и биполарна болест од типот I е посредувана преку комбинацијата на делумниот агонизам на допаминските D_2 и серотонинските $5HT_{1a}$ рецептори, и антагонизмот на серотонинските $5HT_{2a}$ рецептори. Арипипразолот покажал особини на антагонист на животинските модели со допаминергична хиперактивност и особини на агонист на модели со допаминергична хипоактивност. Арипипразолот покажал висок афинитет кон врзување *in vitro* за допаминските D_2 и D_3 , серотонинските $5HT_{1a}$ и $5HT_{2a}$ рецептори и умерен афинитет кон допаминските D_4 , серотонинските $5HT_{2c}$ и $5HT_7$, алфа-1 адренергичните и хистаминските H_1 рецептори. Арипипразолот исто така покажал умерен афинитет кон врзување на местото на повторното преземање на серотонинот, и занемарлив афинитет за мускаринските рецептори. Интеракцијата со другите рецептори, кои не се од допаминскиот и серотонинскиот подвид, може да ги објасни некои од другите клинички влијанија на арипипразолот.

Дозите на арипипразол во распон од 0,5 до 30 mg применети еднаш на ден во текот на две седмици кај здрави поединци, произвеле од дозата зависна редукција во врзувањето на ^{11}C -раклоприд (D_2/D_3 рецепторен лиганд) на *nucleus caudatus* и *putamen*, што е откриено со позитронска емисиjsка томографија.

Шизофренија кај возрасни

При три краткотрајни (4-6 седмици) со плацебо контролирани испитувања кои вклучиле 1228 возрасни пациенти со шизофренија со позитивни или негативни симптоми, арипипразолот бил поврзан со статистички значајно поголемо подобрување на симптомите на психоза во споредба со плацебото.

Арипипразолот е делотворен при одржување на клиничкото подобрување за време на континуираната терапија кај возрасни пациенти со почетен одговор на лекувањето. При контролирано испитување со халоперидол, делот на пациенти кои го задржале одговорот на лекот по 52 седмици бил сличен во двете групи (арипипразол 77%, а халоперидол 73%). Вкупната стапка на завршување на испитувањето била значајно повисока кај пациенти на арипипразол (43%) отколку на халоперидол (30%). Вистинските резултати на скалите за оценување кои се користени како секундарни резултати, вклучувајќи ја и PANSS и Montgomery-



Asberg скалата за проценување на депресијата, покажале значајни подобрувања во однос на халоперидолот.

Кај плацебо контролираното испитување во траење од 26 седмици кај стабилизирани пациенти со хронична шизофренија, арипипразолот постигнал значајно повисоко намалување на стапката на релапс: 34% релапс кај арипипразол групата, а 57% релапс кај плацебо групата.

Педијатриска популација

Шизофренија кај адолесценти: при плацебо контролираното испитување во траење од 6 седмици кое вклучило 302 адолесценти на возраст од 13 до 17 години со позитивни или негативни симптоми, арипипразолот бил поврзан со статистички значајно поголемо подобрување на симптомите на психоза во споредба со плацебото.

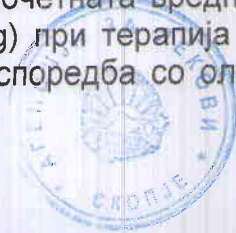
При под-анализата на пациентите, адолесценти од 15 до 17 години кои претставувале 74% од целокупно вклучената популација, ефектот на одржување бил забележан во текот на 26-седмичното отворено продолжување на испитувањето.

Раздразливост поврзана со аутистично нарушување кај педијатриските пациенти (видете го поглавјето 4.2):

Арипипразолот е проучуван кај пациенти на возраст од 6 до 17 години во две плацебо контролирани испитувања во траење од по осум седмици [една флексибилна доза (2-15 mg/ден) и една фиксна доза (5, 10 или 15 mg/ден)], како и во едно 52-седмично отворено испитување. Почетната доза при овие испитувања била 2 mg/ден, по една седмица била зголемена на 5 mg/ден, и е зголемувана за по 5 mg/ден седмично, сè до постигнувањето на целната доза. Преку 75% пациенти биле помлади од 13 години. Арипипразолот покажал статистички значајна подобра делотворност во однос на плацебото, според резултатите на потскалата на Раздразливост на ABC скалата (англиски, Abberant Behavior Checklist). Меѓутоа, клиничката важност на овој заклучок не е потврдена. Безбедносниот профил вклучува зголемување на телесната тежина и промена на нивото на пролактин. Траењето на студијата на долгорочната безбедност било ограничено на 52 седмици. Во здружените испитувања, зачестеноста на ниското ниво на серумските пролактини кај девојчињата (<3 ng/ml) и момчињата (<2 ng/ml) кај пациенти лекувани со арипипразол била 27/46 (58,7%) кај жените, а 258/298 (86,6%) кај мажите. При плацебо контролираните испитувања, просечната вредност на зголемувањето на телесната маса била 0,4 kg за плацебо и 1,6 kg за арипипразол.

Зголемување на телесната тежина

При клиничките испитувања не е докажано дека арипипразолот поттикнува клинички значајно зголемување на телесната тежина. При 26-седмична оланзапин-контролирана двојно слепа мултинационална студија за шизофренија која вклучувала 314 пациенти со примарен целен резултат на зголемување на телесната тежина, значајно помал број на пациенти имал барем 7%-тно зголемување на телесната маса од почетната вредност (што е барем 5,6 kg на просечна почетна тежина од ~80,5 kg) при терапија со арипипразол (N=18, или 13% од проценливите пациенти), во споредба со оланзапин (N=45, или 33% од проценливите пациенти).



Вредности на липидите

При здружена анализа на вредноста на липидите од плацебо контролираните клинички испитувања кај возрасни, не е докажано дека арипипразолот предизвикува клинички значајни промени во вредностите на вкупниот холестерол, триглицеридите, HDL и LDL холестеролот.

Вкупен холестерол: зачестеноста на промената на нивоата од нормална ($< 5,18$ mmol/l) до висока ($\geq 6,22$ mmol/l) изнесувала 2,5% за арипипразол и 2,8% за плацебо, а просечното отстапување од почетната вредност било $-0,15$ mmol/l (95% CI: $-0,182, -0,115$) за арипипразол, и $-0,11$ mmol/l (95% CI: $-0,148, -0,066$) за плацебо.

Триглицериди на празен стомак: зачестеноста на промената на нивоата од нормална ($< 1,69$ mmol/l) до висока ($\geq 2,26$ mmol/l) била 7,4% за арипипразол и 7,0% за плацебо, а просечното отстапување од почетната вредност било $-0,11$ mmol/l (95% CI: $-0,182, -0,046$) за арипипразол, и $-0,07$ mmol/l (95% CI: $-0,148, 0,007$) за плацебо.

HDL: зачестеноста на промената на нивоата од нормална ($\geq 1,04$ mmol/l) до ниска ($< 1,04$ mmol/l) била 11,4% за арипипразол и 12,5% за плацебо, а просечното отстапување од основната било $-0,03$ mmol/l (95% CI: $-0,046, -0,017$) за арипипразол, и $-0,04$ mmol/l (95% CI: $-0,056, -0,022$) за плацебо.

LDL на празен стомак: зачестеноста на промената на нивоата од нормална ($< 2,59$ mmol/l) до висока ($\geq 4,14$ mmol/l) била 0,6% за арипипразол и 0,7% за плацебо, а просечното отстапување од почетната вредност било $-0,09$ mmol/l (95% CI: $-0,139, -0,047$) за арипипразол, и $-0,06$ mmol/l (95% CI: $-0,116, -0,012$) за плацебо.

Манични епизоди во биполарното нарушување за тип I

Две плацебо контролирани испитувања во траење од по три седмици, со монотерапија со флексибилна доза на арипипразол, вклучија пациенти со манични или мешани епизоди на биполарно афективно нарушување од тип I. Арипипразолот покажал подобра делотворност во споредба со плацебото во намалувањето на маничните симптоми во текот на три седмици. Овие испитувања вклучуваа пациенти со или без психотични карактеристики и со или без брз цикличен тек.

При едно триседмично, плацебо контролирано испитување со монотерапија со фиксна доза на арипипразол, вклучени се пациенти со манични или мешани епизоди на биполарно нарушување од тип I. Арипипразолот не покажал подобра делотворност од плацебото.

При две 12-седмични испитувања со плацебо контрола и со контролирана активна терапија, кај пациенти со манична или мешана епизода на биполарно афективно нарушување од тип I, со или без психотични карактеристики, арипипразолот покажал супериорна делотворност од плацебото во третата седмица, како и ефект на одржување споредлив со литиум или халоперидол во дванаесеттата седмица. Исто така, уделот на пациентите на терапија со арипипразол со



ремисија на симптоми на манија бил споредлив со литиумот или халоперидолот во дванаесеттата седмица.

При 6-седмично плацебо контролирано испитување кое вклучило пациенти со манична или мешана епизода на биполарно афективно нарушување од тип I, со или без психотични карактеристики, кои биле делумно без одговор на двоседмична монотерапија со литиум или валпроат со постигнати тераписки серумски нивоа, додавањето на арипипразол како адјувантна терапија резултирало со подобра делотворност во намалувањето на маничните симптоми во споредба со монотерапијата со литиум или валпроат.

При 26-седмично плацебо контролирано испитување, кое продолжило со 74-седмичен продолжеток, кај маничните пациенти кои постигнале ремисија со арипипразол во текот на периодот на стабилизација кое претходеше на рандомизирањето, арипипразол се покажа супериорен во однос на плацебото во спречување на биполарниот релапс, пред сè во спречувањето на враќањето на манијата. Меѓутоа, не се покажа подобар од плацебото во спречување на враќањето на депресијата.

При 52-седмично плацебо контролирано испитување, кај пациенти со моментална манична или мешана епизода на биполарно нарушување од тип I кои постигнале одржана ремисија (Y-MRS и MADRS вкупни резултати ≤ 12) со арипипразол (10 mg/ден до 30 mg/ден) со додаток на литиум или валпроат во текот на 12 последователни седмици, дополнителниот арипипразол во споредба со дополнителното плацебо се покажал супериорен во однос на плацебото со 46% намалување на ризикот (сооднос на ризикот 0,54) во спречување на биполарен релапс, и 65% намалување на ризикот (сооднос на ризикот 0,35%) во спречување на враќањето на манијата. Меѓутоа, арипипразолот не се покажа подобар од плацебото во спречување на враќањето на депресијата. Дополнителниот арипипразол се покажал супериорен од плацебото во секундарните мерки на резултатот според CGI-BP бодувањето за вредноста на тежината на болеста (манијата).

При ова испитување, пациентите биле поделени во групи на отворена монотерапија со литиум и во групи на монотерапија со валпроат, за да се утврди делумното отсуство на одговор. Пациентите во текот на минимално 12 последователни седмици биле стабилизирани со комбинација на арипипразол и еквивалентен стабилизатор на расположението.

Стабилизираниите пациенти биле потоа рандомизирани за да ја продолжат терапијата со ист стабилизатор на расположението со двојно слеп арипипразол или плацебо. Во рандомизираната фаза проценети се четири подгрупи на стабилизатори на расположението: арипипразол + литиум; арипипразол + валпроат; плацебо + литиум; плацебо + валпроат.

Каплан-Мајеровите стапки на повторување на било која епизода на расположение во адјувантната тераписка група биле следните: 16% за арипипразол + литиум и 18% за арипипразол + валпроат, во споредба со 45% за плацебо + литиум и 19% за плацебо + валпроат.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА



Апсорпција

Арипипразолот добро се апсорбира, со максимални концентрации во плазмата 3-5 часа после примената на дозата. Арипипразолот има минимален предсистемски метаболизам. Апсолутната орална биорасположивост на таблетите е 87%. Оброкот со висок удел на масти нема влијание врз фармакокинетиката на арипипразолот.

Дистрибуција

Арипипразолот широко се распределува во организмот, со привиден волумен на распределба од 4,9 L/kg, што упатува на изразита екстраваскуларна распределба. Во тераписките концентрации, арипипразолот и дехидроарипипразолот се повеќе од 99% врзани на серумските белковини, првенствено на албумин.

Биотрансформација

Арипипразолот опсежно се метаболизира во црниот дроб, првенствено низ следните три патишта на биотрансформација: дехидрогенација, хидроксилација и N-деалкилација. Врз основа на *in vitro* испитувањата, ензимите CYP3A4 и CYP2D6 се одговорни за дехидрогенацијата и хидроксилацијата на арипипразолот, а N-деалкилацијата се катализира со помош на CYP3A4. Арипипразолот е доминантна активна компонента во системската циркулација. Во состојба на динамичка рамнотежа, активниот метаболит на дехидроарипипразолот претставува околу 40% од AUC на арипипразолот во плазмата.

Елиминација

Просечното полувреме на елиминација за арипипразолот е приближно 75 часа кај брзите метаболизатори на ензимот CYP 2D6, и приближно 146 часа кај бавните метаболизатори на ензимот CYP2D6.

Вкупниот телесен клиренс на арипипразолот е 0,7 ml/min/kg и примарно се одвива преку црниот дроб.

По оралната примена на една доза на [¹⁴C]-означен арипипразол, приближно 27% од примената радиоактивност било детектирано во урината, а приближно 60% во фецесот.

Помалку од 1% од непроменетиот арипипразол било излачено со урината, а приближно 18% било детектирано во фецесот.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол кај педијатриските пациенти на возраст 13 до 17 години била слична како кај возрасни, по корекцијата на разликата во телесната тежина.

Постари пациенти

Нема разлики во фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол помеѓу здравите постари и помлади возрасни, ниту е откриено влијание на



возраста во популациската фармакокинетичка анализа кај пациенти со шизофренија.

Пол

Нема разлики во фармакокинетиката на арипипразол помеѓу здрави мажи и жени, ниту се откриени влијанијата на полот во популациската фармакокинетичка анализа кај пациенти со шизофренија.

Пушење и раса

Популациската фармакокинетичка евалуација не нашла докази за клинички значајни разлики со оглед на расата или влијанијата на пушењето врз фармакокинетиката на арипипразолот.

Болести на бубрезите

Најдено е дека фармакокинетичките карактеристики на арипипразол и дехидроарипипразол кај пациенти со тешка болест на бубрезите е слична на оние кај младите здрави испитаници.

Болести на црниот дроб

Испитувањето со еднократна доза кај испитаници со различни степени на цироза на црниот дроб (Child-Pugh степени А, Б и Ц) не открило значајно влијание на оштетувањата на црниот дроб врз фармакокинетиката на арипипразолот и дехидроарипипразолот, но испитувањето вклучило само три пациенти со степен Ц на цироза на црниот дроб, што е недоволно за донесување на заклучоци за метаболичкиот капацитет на истите.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на фармакологијата на безбедноста на примената, токсичноста на повторените дози, генотоксичноста, карциногеноста и токсичното влијание врз репродукцијата и развојот.

Во претклиничките испитувања забележани се ефекти само при изложување на дози кои се значајно поголеми од максимално дозволените кај луѓето, што укажува на нивното мало значење за клиничката примена. Тука било вклучено следното: адренкортикална токсичност зависна од дозата (акумулација на пигментот на липофусцин и/или губење на паренхимските клетки) кај стаорци по 104 седмици со 20 до 60 mg/kg/ден (3 до 10 пати поголема средна вредност на AUC во состојба на динамичка рамнотежа при максимално препорачана хумана доза), и зголемена зачестеност на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикалните аденом/карциноми кај женките стаорци со 60 mg/kg/ден (10 пати поголема средна вредност на AUC во состојба на динамичка рамнотежа при максимална препорачана хумана доза). Највисоки дози кои не предизвикале појава на тумор кај женките стаорци биле 7 пати поголеми од препорачаните дози за луѓето.



Дополнителен наод била холелитијазата како последица на преципитацијата на сулфат-конјугатот на хидрокси метаболитот на арипипразолот во жолчката на мајмуните по повеќекратно орално дозирање со 25 до 125 mg/kg/ден (1 до 3 пати поголема средна вредност на AUC во состојба на динамичка рамнотежа при максимална препорачана клиничка доза или 16 до 81 пати поголема доза од максималната препорачана хумана доза, изразена во mg/m²). Меѓутоа, концентрациите на сулфат-конјугатот на хидроксиарипипразолот кај жолчката на човекот, при најголема препорачана дневна доза од 30 mg на ден, не изнесувале повеќе од 6% од концентрацијата најдена во жолчката на мајмуните при 39-седмична студија, и се далеку под (6%) од своите граници на *ин витро* растворливост.

При испитувањата со повторени дози кај млади стаорци и кучиња, токсичниот профил на арипипразолот бил споредлив со оној забележан кај возрасните животни и немало невротоксичност или штетни ефекти врз развојот.

Врз основа на резултатите од широк спектар на стандардни испитувања на генотоксичност, арипипразолот не се смета за генотоксичен. Арипипразолот не ја намалил плодноста при репродуктивните испитувања на токсичноста. Токсичните ефекти врз развојот, вклучувајќи ја од дозата зависна задоцнета фетална осификација и можните тератогени ефекти, биле забележани кај стаорци при дози кои резултирале со субтераписко изложување (врз основа на AUC), како и кај зајаци при дози кои резултирале со изложувања 3 и 11 пати поголеми од просечните вредности на AUC во состојба на динамичка рамнотежа, при максимална препорачана клиничка доза. Токсичноста за женката се појави при дози слични на оние кои предизвикуваат токсичен ефект врз развојот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

- лактоза монохидрат
- пченкарен скроб
- колоиден силициум диоксид, хидратиран
- целулоза, микрокристална
- хидроксипропил целулоза
- железен оксид, црвен (E172)
- магнезиум стеарат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

2 години

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во оригинално пакување, заради заштита од влага.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

Внатрешно пакување: AL/AL блистер. Пакување со 30 таблети (3 блистера x 10 таблети)



6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

Неискористениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ПРОИЗВОДИТЕЛ

Носител на одобрението за ставање на лек во промет:

АЛВОГЕН ДОО БАРИЦЕ – Претставништво Скопје,
Ул. Козара 13А
1000 Скопје

Производител:

Alvogen d.o.o. Barice
Пашњачка бб, Барице
Општина Пландиште
Република Србија

8. БРОЈ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЗОЛПРИКС 5 mg таблети:
ЗОЛПРИКС 10 mg таблети:
ЗОЛПРИКС 30 mg таблети:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЗОЛПРИКС 5 mg таблети:
ЗОЛПРИКС 10 mg таблети:
ЗОЛПРИКС 30 mg таблети:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2014

