

ЦЕНТРАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
 ТЕХНИЧЕСКА СПЕЦИФИКАЦИЯ НА ПРОДУКТА - Приложение 1

№ на Рег. № 20150229

№ на приложение № BG/MA/MB-51801

№ на издаване № 02-07-2018

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕСТИГУЛИН 15 mg таблетки

RESTIGULIN 15 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка РЕСТИГУЛИН 15 mg съдържа 15 mg арипипразол (aripiprazole).
 Помощно вещество с известно действие: 92,59 mg лактоза (като монохидрат) в една таблетка.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

РЕСТИГУЛИН 15 mg таблетка е бяла или почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с релефно обозначение "N75" от едната страна и гладка от другата страна, с диаметър 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

РЕСТИГУЛИН е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на и над 15 години.

РЕСТИГУЛИН е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно афективно разстройство и за предотвратяване на нови манийни епизоди при възрастни, които страдат предимно от манийни епизоди, и чиито манийни епизоди се повлияват от лечение с арипипразол (вж. точка 5.1)

РЕСТИГУЛИН е показан за лечение до 12 седмици на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

В случай, че не може да се осигури правилната доза (начална или доза за деца) с РЕСТИГУЛИН 15 mg таблетки, трябва да се използва алтернативен продукт със същата активна съставка.

Възрастни

Шизофрения: препоръчваната начална дневна доза е 10 mg или 15 mg, с поддържаща дневна доза 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето.

Арипипразол е ефективен при доза варираща от 10 mg до 30 mg дневно. Не е наблюдавана повишена ефективност при дози по-високи от препоръчваната дневна доза от 15 mg въпреки, че при отделни пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.



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

Предотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при биполярно афективно разстройство: за предотвратяване на нови манийни епизоди при пациенти, приемали арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, лечението продължава в същата доза. Промени в дневната дозировка, включително намаляване на дозата, трябва да се обмислят в зависимост от клиничното състояние.

Специални популации

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на и над 15 години: препоръчаната доза арипипразол е 10 mg/дневно, приложена веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението започва с доза от 2 mg (с арипипразол съдържащ перорален разтвор 1 mg/ml) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg.

Не може да бъде гарантирана правилната дозировка при юноши в началото на терапията (2 mg на ден в продължение на 2 дни) с РЕСТИГУЛИН 15 mg таблетки. Подходящ препарат (например 1 mg/ml разтвор) на РЕСТИГУЛИН не е на наличен. Необходимо е да се използва алтернативен продукт със същото активно вещество. При необходимост, последващо увеличение на дозите, трябва да се направи със стъпки от 5 mg, без да се надвишава максималната дневна доза от 30 mg (вж. т 5.1).

РЕСТИГУЛИН е ефикасен при дози от 10 до 30 mg/дневно. Не е наблюдавана увеличена ефикасност при дневни дози по-високи от 10 mg, въпреки че някои пациенти може да се повлияят благоприятно от по-високите дози.

РЕСТИГУЛИН не се препоръчва за пациенти с шизофрения на възраст под 15 години, поради отсъствие на данни за ефикасност и безопасност (виж също т. 4.8 и 5.1).

Манийни епизоди при биполярно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години: препоръчителната доза арипипразол е 10 mg приета веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението трябва да започне с 2 mg (използва се арипипразол съдържащ перорален разтвор 1 mg/ml) за 2 дни, титрира се до 5 mg за още 2 дни, за да се достигне препоръчителната дневна доза от 10 mg.

Не може да бъде гарантирана правилната дозировка при юноши в началото на терапията (2 mg на ден в продължение на 2 дни) с РЕСТИГУЛИН 15mg таблетки. Подходящ препарат (например 1 mg/ml разтвор) на РЕСТИГУЛИН не е на наличен. Необходимо е да се използва алтернативен продукт със същата активна съставка.

Продължителността на лечението трябва да е минималната необходима за контрол на симптомите без да надвишава 12 седмици. Не се наблюдава повишаване на ефикасността при дози по-високи от 10 mg дневно, а дневна доза от 30 mg се свързва със съществено по-висока честота на нежеланите лекарствени реакции включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на телото (вж. точка 4.8). По тази причина, дози по-високи от 10 mg дневно трябва да се прилагат в изключителни случаи и при стриктно клинично наблюдение (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).



Съществува повишен риск от нежелани лекарствени реакции свързани с арипипразол за по-младите пациенти. По тази причина, РЕСТИГУЛИН не трябва да се използва при пациенти под 13 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

Раздразнителност свързана с аутизъм: безопасността и ефикасността на РЕСТИГУЛИН при деца и юноши на възраст до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в т. 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Тикове, свързани със синдрома на Турет: безопасността и ефикасността на арипипразола при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в т. 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко увреждане на черния дроб. При тези пациенти е необходимо внимателно определяне на дозата. Въпреки това, при пациентите с тежко чернодробно увреждане, максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно нарушение.

Старческа възраст

Не е установена ефективността на РЕСТИГУЛИН за лечение на шизофрения и биполарно афективно разстройство при пациенти на и над 65 годишна възраст. В резултат на по-голямата чувствителност на тази популация, започването на лечение с по-ниски дози трябва да се има предвид, в случаите когато това е клинично оправдано (вж. точка 4.4).

Пол

Не е необходимо промяна на дозата при пациентите от женски пол в сравнение с тези от мъжки (вж. точка 5.2).

Пушене

Имайки предвид метаболитния път на арипипразола, не се налага промяна на дозата при пушачи (вж. точка 4.5).

Адаптиране на дозата поради взаимодействия

В случай на едновременна употреба на арипипразол с мощни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, дозата на арипипразол трябва да се редуцира. При спиране на лечението с инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на арипипразол трябва да се повиши (вж. точка 4.5).



При едновременното приложение на арипипразол с мощни индуктори на CYP3A4, дозата на арипипразол трябва да се повиши. При спиране на лечението с индуктори на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчвана доза (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

РЕСТИГУЛИН 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.

Суицидност

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психическите заболявания и афективните разстройства и в някои случаи за него се съобщава скоро след започване или след смяна на лечението с антипсихотици, включително и с арипипразол (вж. точка 4.8). Терапията с антипсихотици трябва да се съпътства с наблюдение на високо-рисковите пациенти. Резултати от епидемиологично проучване сред възрастни пациенти с шизофрения или биполарно афективно разстройство предполагат, че няма повишен риск от склонност към самоубийство при употреба на арипипразол в сравнение с други антипсихотици. Информацията при педиатричната популация не е достатъчна, за да се оцени риска при по-млади пациенти (под 18 годишна възраст), но съществуват доказателства, че суицидният риск остава и след първите 4 седмици на лечение с атипични антипсихотици, включително арипипразол.

Сърдечно-съдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечно-съдово заболяване (прекаран инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване, условия, които биха довели до предразположение към хипотония (обезводняване, хиповолемия и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или към хипертония, в това число ускорена или злокачествена.

Съобщени са случаи на венозен тромбемболизъм (ВТЕ) при пациенти, приемащи антипсихотични лекарствени продукти. Тъй като при тези пациенти често се наблюдават придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори следва да бъдат идентифицирани преди и по време на терапията с арипипразол и да се предприемат превантивни мерки.

Удължаване на QT интервала



При клинични изпитвания на арипипразол, честотата на QT удължаване е било сравнимо с плацебо. Както и при другите антипсихотици, арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилна история на QT удължаване (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

При клинични проучвания в продължение на една година или по-малко, случаите на необходимост от лечение на появили се дискинезии по време на лечението с арипипразол не са чести. При появата на признаци и симптоми на тардивна дискинезия при пациенти на лечение с арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). Тези симптоми може временно да се влошат или да се появят, дори след спиране на лечението.

Други екстрапирамидни симптоми

В клинични проучвания на арипипразол при деца са наблюдавани акатизия и паркинсонизъм. При появата на признаци и симптоми на други EPS при пациенти приемащи арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата и внимателно клинично наблюдение.

Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързан с антипсихотичните лекарствени продукти. При клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (промени в пулса и кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Съобщава се също така, обаче, и за повишени стойности на креатин фосфокиназа и рабдомиолиза, не непременно във връзка с NMS. Ако пациент развие признаци или симптоми, характерни за NMS, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични признаци на NMS, приемът на всички антипсихотични активни вещества, включително арипипразол, трябва да се преустанови.

Гърчове

При клинични проучвания са докладвани не чести случаи на гърчове по време на лечение с арипипразол. Ето защо, арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти прекарвали в миналото епизоди на гърчове или състояния свързани с гърчове (вж. точка 4.8).

Възрастни пациенти с психоза свързана с деменция

Повишена смъртност: в три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол при възрастни пациенти (n = 938, средна възраст 82,4 г от 56 до 99 г) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите лекувани с арипипразол са били изложени на по-голям риск от смъртност в сравнение с групата с плацебо. Смъртността при лекуваните с арипипразол пациенти е била 3,5 % в сравнение с 1,7 % при групата с плацебо. Макар, че причините за смъртта са били различни, повечето са били свързани със сърдечно-съдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

Церебро-васкуларни нежелани реакции: в същите проучвания се съобщава за церебро-васкуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна



възраст 84 г., от 78 до 88 г.). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за церебро-васкуларни нежелани реакции в сравнение с 0,6 % плацебо-лекувани пациенти. Разликата не е статистически значима. В едно клинично проучване с фиксирана доза обаче, се съобщава за значима връзка между дозата и отговора и церебро-васкуларните реакции при пациенти лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

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

Хипергликемия и захарен диабет

Има съобщения за хипергликемия, в някои случаи прекомерна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома или смърт, при пациенти лекувани с атипични антипсихотици, включително арипипразол. Рисковите фактори, които могат да доведат пациентите до тежки усложнения, включват затлъстяване и предишни заболявания от диабет в семейството. В клинични проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет) или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни рискови данни за свързани с хипергликемията нежелани реакции при пациентите лекувани с арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и арипипразол, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се контролира, поради опасност от влошаване на глюкозния контрол (вж. точка 4.8).

Свръхчувствителност

Както при други лекарствени продукти, така и при арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

Увеличаване на теглото

Увеличаването на теглото се наблюдава често при болни от шизофрения и биполярна мания поради съпътстващи заболявания, използване на антипсихотици, за които се знае, че водят до увеличено тегло, нездравословен начин на живот, като може да се стигне до тежки усложнения. За увеличаване на теглото се съобщава в пост-маркетинговия период при пациенти, на които е предписан арипипразол. Ако има такива случаи, те са обикновено при пациенти със значителни рискови фактори, например предишно заболяване от диабет, нарушения на щитовидната жлеза или аденом на хипофизата. В клинични изпитвания няма данни, че арипипразол предизвиква клинично значимо увеличаване на теглото при възрастни (вж. точка 5.1). В клинични проучвания при юноши с биполярна мания, арипипразол се свързва с увеличаване на тегло след 4-седмично лечение. Юноши с биполярна мания трябва да се проследяват за увеличаване на теглото. Ако се наблюдава клинично значимо увеличение на теглото, трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. точка 4.8).

Дисфагия

Еофагеална неподвижност и аспирация се свързват с употребата на антипсихотици, включително и на арипипразол. Арипипразол и други антипсихотични активни вещества трябва да се използват предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Патологично влечение към хазарта



Докладвани са случаи на патологично влечение към хазарта по време на постмаркетинговия период при пациенти приемащи арипипразол, независимо от това дали са имали такава анамнеза. Пациенти с анамнеза за патологично влечение към хазарта могат да бъдат изложени на по-голям риск и трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.8).

Лактоза

РЕСТИГУЛИН таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, ларп лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Пациенти със съпътстващ ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието)

Въпреки че биполярното афективно разстройство тип I и ADHD често са съпътстващи състояния са налични ограничени данни за едновременното приложение на арипипразол и стимуланти. Поради тази причина тези лекарствени продукти трябва да се прилагат с особено внимание, когато са в комбинация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради своя $\alpha 1$ -адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни средства.

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо повишено внимание при употребата на арипипразол в комбинация с алкохол или други лекарства действащи върху ЦНС, с потенциална възможност за поява на нежелани лекарствени реакции, като седиране (вж. точка 4.8).

Трябва да се внимава много, ако арипипразол се прилага едновременно с лекарствени продукти, причиняващи удължаване на QT или електролитен дисбаланс.

Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху арипипразол

Инхибиторите на стомашната киселинност, H₂-антагониста фамотидин, намалява скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект няма клинична значимост.

Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимните системи CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Ето защо, при пушачи не се налага промяна на дозата.

Хинидин и други мощни CYP2D6 инхибитори

В клинично проучване при здрави доброволци, мощния инхибитор на CYP2D6 (хинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107 %, докато стойността на C_{max} остава непроменена. AUC и C_{max} на дехидро арипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32 % и 47 %. При едновременното приложение на арипипразол с хинидин, дозата на арипипразол трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други мощни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

Кетоконазол и други CYP3A4 инхибитори

В клинично проучване при здрави доброволци, мощният инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и C_{max} на арипипразол съответно с 63 % и 37 %. AUC и C_{max} на дехидро-



арипипразол се повишават съответно със 77 % и 43 %. При CYP2D6 бавни метаболитори едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол, в сравнение с тези при CYP2D6 бързи метаболитори. При едновременно приложение на кетоназол или други мощни инхибитори на CYP3A4 и арипипразол, трябва да се направи оценка на съотношението полза/риск за пациента. При едновременна употреба на кетоназол и арипипразол, дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина, спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други мощни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

При преустановяване приема на CYP2D6 или CYP3A4 инхибитор, дозата на арипипразол трябва да се повиши до тази прилагана преди започване на комбинираното лечение.

Когато слаби инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем или езиталопрам) или CYP2D6 се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на концентрациите на арипипразол.

Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори

След едновременно прилагане на карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A4, измерените геометрични средни на C_{max} и AUC на арипипразол са били по-ниски със съответно 68 % и 73 %, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол (30 mg). Подобно на това, геометричните средни на C_{max} и AUC на дехидро- арипипразол, след едновременно приложение с карбамазепин са били по-ниски съответно с 69 % и 71 %, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол.

При едновременната употреба на арипипразол и карбамазепин, дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при други мощни индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, неврапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. При преустановяване на приема на мощните CYP3A4 индуктори, дозата на арипипразол трябва да се редуцира до обичайно прилагана доза.

Валпроат и литий

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол, не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол.

Серотонинов синдром

Съобщавани са случаи на серотонинов синдром при пациенти приемащи арипипразол, като е възможна поява на признаци и симптоми свързани с това състояние, особено при едновременно приемане на серотонинергични лекарствени продукти, като например SSRI/SNRI или такива, за които е известно, че повишават концентрацията на арипипразол (вж. точка 4.8).

Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания, дози от 10-30 mg дневно арипипразол, не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Освен това,



арипипразол и дехидро-арипипразол не са показали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медирания метаболизъм *in vitro*. Ето защо, не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медиран от тези ензимни системи.

При едновременното приложение на арипипразол с валпроат, литий или ламотригин, не са наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий или ламотригин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не са провеждани съответни контролирани проучвания с арипипразол при бременни жени. Докладвани са конгенитални аномалии, обаче, не може да се установи причинно-следствена връзка с арипипразол. Проучванията при животни не изключват възможността за поява на токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат съветвани да осведомят лекуващия лекар в случай на поява на бременност или, ако планират такава по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчните данни за безопасност при хора и резултатите получени от репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза ясно оправдава потенциалния риск за плода.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през третия триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случай на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Кърмене

Арипипразол се отделя в кърмата. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят по време на лечението с арипипразол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както при другите антипсихотици, пациентите трябва да бъдат с повишено внимание при работа с потенциално опасни машини, включително превозни средства, докато не са напълно сигурни, че лечението с арипипразол няма отрицателен ефект върху изпълнението на тези дейности. При някои педиатрични пациенти с биполарно афективно разстройство тип I се наблюдава повишена честота на сомнолентност и отпадналост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции в плацебо контролирани проучвания са акатизия и гадене, появяващи се при над 3 % от пациентите, лекувани с перорален арипипразол.

Табличен списък на нежеланите реакции

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/10\ 000$).



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, пруритус или уртикария)
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза Хипергликемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия Намаляване на телото Увеличаване на телото
Психични нарушения	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Патологично влечение към хазарт Агресия Възбуда Нервност
Нарушения на нервната система	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия, Дистония	Невролептичен малигнен синдром (NMS) Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal“ Серотонинов синдром Нарушение на говора
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Диплопия	
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Внезапна необяснима смърт Torsades de pointes



			Удължаване на QT интервала 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 Кореман дискомфорт Стомашен дискомфорт
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) Повишена аспартат аминотрансфераза (AST) Повишена гама глутамил трансфераза (GGT) Повишена алкална фосфатаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция Хиперхидроза
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 (вж. 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			Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флуктуация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

Описание на избрани нежелани реакции

Екстрапирамидни симптоми (EPS)

Шизофрения - при продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с халоперидол (57,3 %). При продължително, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване, честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 19 % и съответно 13,1 % при пациентите от групата на плацебо. В друго 26-седмично контролирано проучване, честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 14,8 % и съответно 15,1 % при пациентите на лечение с оланзапин.

Манийни епизоди на биполарно афективно разстройство – при 12-седмично контролирано проучване честотата на EPS е била 23,5% при пациентите на лечение с арипипразол и 53,3% при пациентите на лечение с халоперидол. В друго 12-седмично проучване честотата на EPS е била 26,6% при пациентите на лечение с арипипразол и 17,6% при пациентите на лечение с литий. При дългосрочната 26-седмична поддържаща фаза на плацебо контролирано проучване, честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 18,2 % и 15,7 % при пациентите от групата на плацебо.

Акатизия

При плацебо контролирани проучвания, честотата на акатизия при пациенти с биполарно разстройство е била 12,1 % при лекуваните с арипипразол и 3,2 % при групата на плацебо. При пациентите с шизофрения честотата на акатизия е била 6,2 % при лекуваните с арипипразол и 3,0 % при групата на плацебо.



Дистония

Реакция, свързвана с лекарствения клас - симптомите на дистония, удължени абнормни контракции на мускулни групи, могат да се появят при чувствителни индивиди по време на първите няколко дни на лечение. Симптомите на дистония включват спазъм на вратните мускули, понякога прогресиращ до стягане в гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да се появят и при ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежки при по-мощните и при прилаганите в по-високи дози антипсихотици от първо поколение. *Повишен риск от остра дистония се наблюдава при мъжете и при по-младите възрастови групи.*

Пролактин

В клинични проучвания за одобрените показания и в постмаркетинговия период, при използване на арипипразол се наблюдава както увеличение, така и намаление на серумния пролактин, в сравнение с изходното ниво (точка 5.1).

Лабораторни параметри

При сравнението на арипипразол и плацебо, по отношение на броя пациенти при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните параметри (вж. точка 5.1.), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно е наблюдавано при 3,5 % от пациентите на лечение с арипипразол, в сравнение 2,0 % от пациентите на плацебо.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на и над 15 години

В краткосрочно клинично плацебо-контролирано проучване на 302 юноши (13-17 години) с шизофрения, честотата и вида на нежеланите реакции са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти, с изключение на следните нежелани събития, които са наблюдавани по-често при юноши, приемащи перорално арипипразол (и по-често в сравнение с плацебо):

Сомнолентност/седация и екстрапирамидни нарушения са докладвани много често ($\geq 1/10$), ксеростомия (сухота в устата), повишен апетит и ортостатична хипотония са докладвани често ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Профилът на безопасност в 26-седмично, отворено разширено проучване е подобен на профила на безопасност на краткосрочно, плацебо-контролирано проучване.

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 теллото, повишаване на инсулина в кръвта, аритмия и левкопения ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

В избрана юношеска популация с шизофрения (13-17 години) с експозиция до 2 години, случаите на ниски серумни нива на пролактин при юноши от женски пол (< 3 ng/ml) и от мъжки пол (< 2 ng/ml) са били съответно 29,5 % и 48,3 %.

В младежката (13-17 години) популация с шизофрения, с експозиция на арипипразол от 5 до 30 mg в продължение на до 72 месеца, случаите на ниски серумни нива на пролактин при жените (< 3 ng/ml) и мъжете (< 2 ng/ml) бяха 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 ($< 3 \text{ ng/ml}$) и мъже ($< 2 \text{ ng/ml}$) е съответно 37,0 % и 59,4 %.

Манийни епизоди при биполярно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години

Честотата и типа на нежеланите лекарствени реакции при юноши с биполярно афективно разстройство тип I са подобни на тези при възрастни, с изключение на следните: много чести ($\geq 1/10$) сомнолентност (23,0 %), екстрапирамидно нарушение (18,4 %), акатизия (16,0 %) и отпадналост (11,8 %); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$) болка в горната абдоминална област, увеличение на сърдечната честота, увеличаване на теллото, повишен апетит, мускулно потръпване и дискинезия.

Следните нежелани лекарствени реакции са имали вероятен дозозависим характер: екстрапирамидно нарушение (със следната честота 10 mg, 9,1 %, 30 mg, 28,8 %, плацебо, 1,7 %); и акатизия (със следната честота 10 mg, 12,1 %, 30 mg, 20,3 %, плацебо, 1,7 %).

Средните промени в телесното тегло при юноши с биполярно афективно разстройство тип I на 12-та и 30-та седмица за арипипразол са 2,4 kg и 5,8 kg и при плацебо съответно 0,2 kg и 2,3 kg.

При педиатричната популация, сомнолентност и отпадналост са наблюдавани по-често при пациенти с биполярно разстройство отколкото при пациенти с шизофрения.

При педиатричната биполярна популация (10-17 години) при експозиция до 30 седмици, честотата на ниски нива на пролактин в серума при индивиди от женски пол ($< 3 \text{ ng/ml}$) и индивиди от мъжки пол ($< 2 \text{ ng/ml}$) е била съответно 28,0 % и 53,3 %.

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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

При клинични проучвания и от пост-маркетингов опит е установено, че случайното или умишлено остро предозиране само с арипипразол при възрастни пациенти, за които е съобщено, че са приели приблизително дози до 1 260 mg, не е довело до фатални последици. Наблюдаваните симптоми и признаци, с потенциално клинично значение включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. Освен това, има съобщения за инцидентно предозиране само с арипипразол (достигащо до 195 mg) при деца без фатални последици. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка, включват безсъние, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

Лечение при предозиране

Лечението при предозиране, трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и назначаването на симптоматично лечение. Трябва да се има предвид вероятността от употребата на няколко лекарствени средства. Ето защо е необходим незабавен контрол на сърдечно-съдовата система и включването на изпрексьната



электрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване на пациента до неговото пълно възстановяване.

Активен въглен (50 g), приложен до 1 час след приема на арипипразол, намалява C_{max} на арипипразол с около 41 % и AUC с около 51 %, което предполага възможност за лечение на предозирането с активен въглен.

Хемодиализа

Въпреки, че няма данни относно ефекта на хемодиализата при лечение на предозирането с арипипразол, не се очаква хемодиализата да се окаже полезна в този случай, тъй като арипипразол се свързва във висока степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици, АТС код: N05AX12

Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполарно афективно разстройство се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовете D_2 и серотониновите $5HT_{1a}$ рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите $5HT_{2a}$ рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовете D_2 и D_3 , серотонинови $5HT_{1a}$ и $5HT_{2a}$ рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовете D_4 , серотониновите $5HT_{2c}$ и $5HT_7$, алфа 1-адренергичните и H_1 хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовете и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол.

Дози арипипразол от 0,5 до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозо-зависимо намаляване на свързването с ^{11}C -раклоприд, специфичен D_2/D_3 рецепторен лиганд, в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

Клинична ефикасност и безопасност

Шизофрения

В три краткотрайни (4 до 6 седмици) плацебо-контролирани проучвания включващи 1 228 възрастни пациента с шизофрения, проявяваща се с позитивни и негативни симптоми, арипипразол е показал статистически значимо по-голямо подобрение на психичните симптоми, в сравнение с плацебо.



Арипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрене при продължително лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При сравнително проучване с халоперидол, броя на пациентите при които отговора спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52-седмици е сходен при двете групи (арипипразол 77 % и халоперидол 73 %). По отношение на броя пациенти завършили проучването, при групата на арипипразол той е значително по-голям (43 %), в сравнение с халоперидол (30 %). Резултатите от скалите, използвани за проследяване на вторичните критерии, включително PANSS и Montgomery-Asberg Depression Rating Scale показват значително подобрене спрямо халоперидол.

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

Увеличаване на теглото

В клинични проучвания, арипипразол не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойно-сляпо, мулти-национално, сравнително проучване с оланзапин при 314 възрастни пациента с шизофрения, в което увеличението на теглото е първична крайна точка, значително по-малко пациенти са имали най-малко 7% увеличение на теглото, спрямо изходните стойности (например увеличение на теглото с най-малко 5.6 kg при средно изходно тегло ~80,5 kg) при групата на арипипразол (N=18, или 13% от оценените пациенти), в сравнение с оланзапин (N=45, или 33% от оценените пациенти).

Липидни параметри

При обобщен анализ на липидните параметри от плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни, няма данни, че арипипразол причинява клинично значими промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, HDL и LDL.

-Общ холестерол: честотата на промените в нивата от нормални (< 5,18 mmol/l) към високи ($\geq 6,22$ mmol/l) е била 2,5 % при арипипразол и 2,8 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,15 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,115) при арипипразол и -0,11 mmol/l (95% CI: -0,148, -0,066) при плацебо.

-Триглицериди на гладно: честотата на промените в нивата от нормални (< 1,69 mmol/l) към високи ($\geq 2,26$ mmol/l) е била 7,4 % при арипипразол и 7,0 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,046) при арипипразол и -0,07 mmol/l (95 % CI: -0,148, 0,007) при плацебо.

-HDL: честотата на промените в нивата от нормални ($\geq 1,04$ mmol/l) към ниски (< 1,04 mmol/l) е била 11,4 % при арипипразол и 12,5 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,03 mmol/l (95 % CI: -0,046, -0,017) при арипипразол и -0,04 mmol/l (95 % CI: -0,056, -0,022) при плацебо.

-LDL на гладно: честотата на промените в нивата от нормални (< 2,59 mmol/l) към високи ($\geq 4,14$ mmol/l) е била 0,6 % при арипипразол и 0,7 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,09 mmol/l (95 % CI: -0,139, -0,047) при арипипразол и -0,06 mmol/l (95% CI: -0,116, -0,012) при плацебо.

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 хипопрولاктинемия 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 афективно разстройство

В две 3-седмични плацебо контролирани изпитвания на монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно афективно разстройство арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на маниейните симптоми за 3 седмици. Тези изпитвания са включвали пациенти със или без психотични симптоми и със или без бързо циклично протичане.

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

В две 12-седмични, контролирани с плацебо и активно вещество, изпитвания на монотерапия при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно афективно разстройство, със 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.

В едно 6-седмично плацебо контролирано проучване при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно афективно разстройство, със 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 маниейните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

В едно 26-седмично плацебо контролирано проучване, със 74-седмично продължение, при маниейни пациенти постигнаха ремисия с арипипразол по време на стабилизационната фаза преди рандомизация, арипипразол е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на биполярни рецидиви, предимно за предотвратяване на мания, но не е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на рецивите на депресия.

При едно 52-седмично плацебо контролирано проучване, при пациенти с биполярно афективно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, които са достигнали стабилна ремисия (Y-MRS и MADRS общ скор ≤ 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 риск 0,54) и 65 % понижен риск при превенция на рецидив на мания (коефициент



на риск 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, CGI-BP скор за тежест на заболяването (мания).

В това проучване избраните от изследователите пациенти са били на отворена монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизиращи за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението.

Стабилизиращите пациенти след това са били рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнозаслепени арипипразол или плацебо. Четири подгрупи със стабилизатори на настроението са били оценени в рандомизираната фаза: 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 сравнени с 45 % за плацебо + литий и 19 % за плацебо + валпроат.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши

В 6-седмично плацебо контролирано клинично проучване включващо 302 юноши с шизофрения (13-17 години), с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се свързва със статистически значимо подобрение на психотичните симптоми, в сравнение с плацебо.

В субанализ на популация на юноши на възраст между 15 и 17 години, представляващи 74 % от цялата изследвана 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 0,151 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 деца и юноши с биполарно афективно разстройство тип I



Арипипразол е изследван в 30 седмично, плацебо контролирано клинично проучване, включващо 296 деца и юноши (от 10 до 17 години), които са покривали критериите на DSM-IV за биполарно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали Y-MRS резултат ≥ 20 при изходните нива. Сред пациентите включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието).

Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12-та седмица по Y-MRS общ резултат. В последващ анализ, подобренieto спрямо плацебо е изразено при пациенти със съпътстваща диагноза ADHD в сравнение с групата без ADHD, където няма разлика спрямо плацебо. Превенцията на рецидиви не е установена.

Таблица 1: Средно подобрене спрямо изходните нива по YMRS резултат за психиатрична коморбидност

Психиатрична коморбидност	ADHD		Без ADHD		
	4-та седмица	12-та седмица	4-та седмица	12-та седмица	
Aripiprazole 10 mg (n=48)	14.9	15.1	Aripiprazole 10 mg (n=44)	15.2	15.6
Aripiprazole 30 mg (n=51)	16.7	16.9	Aripiprazole 30 mg (n=48)	15.9	16.7
Placebo (n=52) ^a	7.0	8.2	Placebo (n=47) ^b	6.3	7.0
Без психиатрична коморбидност	4-та седмица	12-та седмица	Без ADHD	4-та седмица	12-та седмица
Aripiprazole 10 mg (n=27)	12.8	15.9	Aripiprazole 10 mg (n=37)	12.7	15.7
Aripiprazole 30 mg (n=25)	15.3	14.7	Aripiprazole 30 mg (n=30)	14.6	13.4
Placebo (n=18)	9.4	9.7	Placebo (n=25)	9.9	10.0

^a n=51 на 4-та седмица

^b n=46 на 4-та седмица

Най-честите събития свързани с лечението при пациенти приемащи 30 mg са екстрапирамидно нарушение (28,3%), сомнолентност (27,3%), главоболие (23,2%) и гадене (14,1%). Средното увеличение на теглото за 30 седмичен период на лечение е 2,9 kg сравнено с 0,98 kg при пациентите приемали плацебо.

Раздразнителност, свързана с аутизъм при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)

Арипипразол е проучван при пациенти на възраст от 6 до 17 години в две 8-седмични, плацебо-контролирани проучвания [едно с гъвкава доза (2-15 mg дневно) и едно с фиксирана доза (5, 10 или 15 mg дневно)] и едно 52-седмично отворено проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с доза 2 mg дневно, увеличена до 5 mg дневно след една седмица и увеличавана с по 5 mg дневно всяка седмица до достигане на таргетната доза. Повече от 75% от пациентите са под 13-годишна възраст. Арипипразол е показал статистически значима по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо по подskalата за раздразнителност Aberrant Behaviour Checklist. Въпреки това, клиничната значимост на тези открития все още не е установена. Профилът на безопасност включва увеличаване на теглото и промени в нивата на пролактин. Продължителността на дългосрочни проучвания на безопасността е ограничена до 52 седмици. В избрани проучвания



случаите на ниски нива на пролактин при индивиди от женски пол (< 3 ng/ml) и индивиди от мъжки пол (< 2 ng/ml) в група на пациенти лекувани с арипипразол е съответно 27/46 (58,7%) и 258/298 (86,6%). В плацебо-контролирани проучвания, средното увеличение на теглото е 0,4 kg в групата на плацебо и 1,6 kg при арипипразол.

Арипипразол също е проучван в дългосрочно поддържащо плацебо контролирано проучване. След стабилизиране с арипипразол за 13-26 седмици (2-15 mg/дневно), част от пациентите със стабилни показатели са останали на арипипразол, а останалите са преминали на плацебо за още 16 седмици. Честотата на рецидивите по Kaplan-Meier на 16-тата седмица са 35% за арипипразол и 52% за плацебо, като коефициента на риска от рецидив за 16 седмици (арипипразол/плацебо) е 0,57 (статистически незначителна разлика). Средното увеличение на теглото след фазата на стабилизиране с арипипразол (до 26-тата седмица) е 3,2 kg, а във втората фаза на проучването (16 седмици) се наблюдава средно увеличение от 2,2 kg за арипипразол в сравнение с 0,6 kg за плацебо. Екстрапирамидни симптоми са съобщавани главно по време на стабилизиращата фаза при 17 % от пациентите, като с тремор са 6,5%.

Тикове, свързани със синдрома на Турет при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)

Ефикасността на арипипразол е проучена при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n=99, плацебо: n=44) в едно 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 тиковите по Йейлската скала за обща тежест на тиковите (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS) при началното ниво. Арипипразол показва подобрене 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 подобрене от 7,09 при групата на плацебо.

Ефикасността на арипипразол при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (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 подобрене от 14,97 по TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 10 в сравнение с подобрене 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 референтния лекарствен продукт, съдържащ арипипразол в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполарно афективно разстройство (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Арипипразол се абсорбира добре, като пикови плазмени концентрации се постигат в рамките на 3-5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пре-системен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност при таблетната форма е 87%. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

Разпределение

Арипипразол се разпределя в целия организъм, като обема на разпределение е 4,9 l/kg, показващ екстензивното екстраваскуларно разпределение. При терапевтични концентрации, арипипразол и дехидро-арипипразол се свързват със серумните протеини, предимно с албумина, повече от 99%.

Биотрансформация

Арипипразол се метаболизира активно в черния дроб, чрез три биотрансформационни пътя: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. В *in vitro* проучвания, ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е лекарствен продукт, наполовина разпределящ се предимно в системната циркулация. При стационарно състояние, дехидро-арипипразол, който е активен метаболит, представлява около 40 % от AUC на арипипразол в плазмата.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързи метаболизатори на CYP2D6 и около 146 часа при бавни метаболизатори на CYP2D6. Общия телесен клирънс на арипипразол е 0,7 ml/min/kg, като той е предимно чернодробен.

След еднократна перорална доза [¹⁴C]-маркиран арипипразол, около 27% приетата радиоактивност се открива в урината, а около 60% в изпражненията. По-малко от 1% от непроменения арипипразол се екскретира с урината, около 18% се откриват в изпражненията в непроменен вид.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години е подобна на тази при възрастни пациенти след коригиране на разликата в телесното тегло.

Старческа възраст

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави възрастни доброволци и по-млади индивиди, както и никакви забележими ефекти на възрастта при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

Пол

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени, както и никакви забележими ефекти на пола при популационния фармакокинетичен анализ на 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

Установено е, че фармакокинетичните свойства на арипипразол и дехидро-арипипразол при пациенти с тежко бъбречно заболяване са сходни с тези при млади здрави индивиди.

Чернодробно увреждане

При проучване с еднократна доза, при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (Child-Pugh Classes A, B и C) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но в проучването са били включени само 3 пациента с клас C чернодробна цироза, което е недостатъчно за правенето на заключение относно техния метаболитен капацитет.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не са показали никакъв специфичен отрицателен ефект при човека на базата на конвенционални проучвания върху фармакологията на безопасността, токсичността при многократното приложение, генотоксичността, канцерогенността и репродуктивната токсичност и развитието.

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани, единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при човека, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: дозо-зависима адренкортикална токсичност (липофусцини пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове, при 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 човек) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо средна стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчаната доза при хора.

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



При млади плъхове и кучета, токсичността на арипипразол при проучвания с многократно прилагане е сравнима с токсичността при възрастни животни, като не са наблюдавани невротоксичност или нежелани реакции, засягащи растежа.

Въз основа на резултатите от пълните стандартни тестове за генотоксичност, е установено, че арипипразол не е генотоксичен. При проучвания върху репродуктивната токсичност е установено, че арипипразол не уврежда фертилността. Късна токсичност, включително доза-зависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект е наблюдавана при плъхове, при дози водещи до субтерапевтични концентрации (въз основа на AUC) и при зайци, при дози водещи до концентрации 3 и 11 пъти спрямо средната AUC при достигане на стационарно състояние при максималната препоръчвана доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези провокиращи късна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

28, 30 или 60 таблетки са опаковани в PA/алуминий/PVC/алуминий блистери. Блистерите са опаковани в картонена кутия с листовка за пациента.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19 – 21,
1103 Budapest
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150229

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

14.07.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

