

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

| | |
|------------------------------|----------------|
| Код Ред. № | 20150152 |
| Разрешение № | BG/HM/11-56200 |
| Година на разрешение № | 05.10.2021 |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арипипразол Тева 15 mg таблетки
Aripiprazole Teva 15 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 15 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие: 88,5 mg лактоза в една таблетка

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Светложълти таблетки, кръгли, с плоска повърхност и скосени ръбове, гравирани с надпис „15“ от едната страна и делителна черта от другата страна. Диаметърът е 7,1 mm.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Арипипразол Тева е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполярно афективно разстройство тип I и за предотвратяване на нови манийни епизоди при възрастни, които страдат предимно от манийни епизоди и чийто манийни епизоди се повлияват от лечение с арипипразол (вж. точка 5.1)

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Шизофрения

Препоръчителната начална доза арипипразол е 10 mg/ден или 15 mg/ден, с поддържаща дневна доза 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето.

Арипипразол е ефективен при доза варираща от 10 mg/ден до 30 mg/ден. 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 разстройство тип I

Препоръчителната начална доза арипипразол 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 разстройство тип I

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.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на и над 15 години: препоръчителната доза на арипипразол е 10 mg/дневно, приложена веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението започва с доза от 2 mg (напр. с перорален разтвор) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. 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. точка 5.1).

Арипипразол е ефикасен при дози от 10 mg/ден до 30 mg/ден. 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.

Арипипразол не се препоръчва за пациенти с шизофрения на възраст под 15 години, поради отсъствие на данни за ефикасност и безопасност (вж. също точка 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 (напр. перорален разтвор) за 2 дни, титрира се до 5 mg за още 2 дни, за да се достигне препоръчителната дневна доза от 10 mg.

Продължителността на лечението трябва да е минималната необходима за контрол на симптомите без да надвишава 12 седмици. Не се наблюдава повишение 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 теглото (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 рисък от нежелани лекарствени реакции свързани с арипипразол за по-младите пациенти. По тази причина арипипразол 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 арипипразол при деца и юноши на възраст до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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

Специални популации

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 повищено внимание (вж. точка 5.2).



Бъбречно увреждане

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

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на арипипразол за лечение на шизофрения или манийни епизоди на биполярно афективно разстройство тип I при пациенти на 65 и повече години не са установени. 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).

Тютюнопушене

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

Адаптиране на дозата поради взаимодействия

В случай на едновременна употреба на арипипразол със силни 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 със силни 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 препоръчана доза (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

Таблетките са за перорално приложение.

Таблетките, диспергиращи се в устата, или пероралният разтвор могат да се използват като алтернатива на таблетките при пациенти, които трудно гълтат таблетки (вж. също точка 5.2).

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). Антипсихотичното лечение на високорисковите пациенти трябва да се съпровожда от внимателно наблюдение.

Сърдечно-съдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечно-съдов заболяване (прекаран инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване (услови за заболяване),



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 удължаване на QT интервала е била сравнима с плацебо. Арипипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

При клинични проучвания в продължение на една година или по-малко, случайте на необходимост от лечение на появили се дискинезии по време на лечението с арипипразол не са чести. При появата на признания 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 временено 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 признания 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 антипсихотици. 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 развитие признания или симптоми, характерни за NMS, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични признания на NMS, приемът на всички антипсихотици, 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 прекарали в миналото епизоди на гърчове или състояния свързани с гърчове (вж. точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст с психоза, вследствие на деменция

Повишен смъртност

В три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол при възрастни пациенти ($n = 938$, средна възраст 82,4 години, интервал от 56 до 99 години) 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 (вкл. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).



Мозъчносъдови нежелани реакции

В същите проучвания се съобщава за мозъчносъдови нежелани реакции (напр. инсулт, преходна искемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 години, интервал от 78 до 88 години). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за мозъчносъдови 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 мозъчносъдовите реакции при пациенти лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

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

Хипергликемия и захарен диабет

Има съобщения за хипергликемия, в някои случаи прекомерна и свързана с кетоацидоза или хиперосмолярна 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 признания 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

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 съществуващи 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 постмаркетинговия 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 адено 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

Езофагеален дисмотилитет и аспириране се свързват с употребата на антипсихотици, включително арипипразол. Арипипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Патологично влечење към хазарта и други разстройства в контрола на импулсите

Пациентите могат да получат повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможност за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Други съобщавани влечения са сексуални желания, компултивно пазаруване, преездане или компултивно пресаждане и други видове импултивно и компултивно поведение. Важно е лекарите, представляващи лекарството, да разпитват пациентите или техните болногледачи специално за разстройства в контрола на импулсите.

или повищено влечење към хазарт, сексуални желания, компултивно пазаруване, преяждане или компултивно преяждане, или други влечения по време на лечението с арипипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на разстройства в контрола на импулсите може да са свързани с основното заболяване; въпреки това, в някои случаи се съобщава за прекратяване на влеченията при понижаване на дозата или спиране на приема на лекарството. Разстройствата в контрола на импулсите могат да навредят на пациента и други хора, ако не бъдат разпознати. Обмислете понижаване на дозата или спиране на лекарството, ако пациентът има подобни влечения, докато приема арипипразол (вж. точка 4.8).

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

Въпреки че биполярното афективно разстройство тип I и ADHD често са съътстващи 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.

Падания

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

Помощни вещества

Лактоза

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

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради своя α_1 -адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усили ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти.

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо повищено внимание при приложение 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, силният инхибитор на CYP2D6 (хинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107 %, докато стойността на Сmax остава непроменена. AUC и Сmax на дехидроарипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32 % и 47 %. При едновременното приложение на арипипразол и хинидин



хинидин, дозата на арипипразол трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписаната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни 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, силният инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и C_{max} на арипипразол съответно с 63 % и 37 %. AUC и C_{max} на дехидроарипипразол се повишават съответно със 77 % и 43 %. При CYP2D6 бавни метаболизатори едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол, в сравнение с тези при CYP2D6 бързи метаболизатори. При едновременно приложение на кетоконазол или други силни инхибитори на CYP3A4 и арипипразол, трябва да се направи оценка на съотношението полза/рисък за пациента. При едновременна употреба на кетоконазол и арипипразол, дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина, спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата (вж. точка 4.2). .

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 CYP2D6 (есциталопрам) се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква умерено повишаване на плазмените концентрации на арипипразол.

Карbamазепин и други CYP3A4 индуктори

След едновременно прилагане на карbamазепин, силен индуктор на CYP3A4 и перорален арипипразол на пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, 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 дехидроарипипразол, след едновременно приложение с карbamазепин са били по-ниски съответно с 69 % и 71 %, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол.

При едновременната употреба на арипипразол и карbamазепин, дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Едновременното приложение на арипипразол и други индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, невирапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. При преустановяване на приема на силните 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 и поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато валпроат или литий се употребяват с арипипразол.

Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания, дози от 10 mg/ден до 30 mg/ден арипипразол, не са показвали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението дексстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (дексстрометорфан). Освен това, арипипразол и дехидро-арипипразол не са показвали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медиирания метаболизъм *in vitro*. Ето защо, не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медиирани от тези ензимни системи.

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



Серотонинов синдром

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

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 появя на токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат съветвани да осведомят лекуващия лекар в случай на появя 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 рисък за плода.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през третия тримесец на бременността има рисък от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, трепор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторирани (вж. точка 4.8). .

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Нежелани реакции в табличен вид

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

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ($\geq 1/100$, често), чести ($\geq 1/10$ до $< 1/100$), нечести ($\geq 1/1 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10 000$ до $< 1/1 000$), много редки ($< 1/10 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, не може да бъде определена, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Следователно честотата на тези нежелани събития се определя като „с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)“.

| | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
|---|--|--|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | Левкопения Неутропения Тромбоцитопения |
| Нарушения на имунната система | | | Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, алергичен пруритус или уртикария) |
| Нарушения на ендокринната система | | Хиперпролактинемия | Диабетна хиперосмолярна кома Диабетна кетоацидоза |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Захарен диабет | Хипергликемия | Хипонатремия Анорексия |
| Психични нарушения | Безсъние Тревожност Безпокойство | Депресия Хиперсексуалност | Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Патологично влечење към хазарт Разстройство в контрола на импулсите Пресядане Компултивно пазаруване Пориомания Агресия Възбуда Нервност |
| Нарушения на нервната система | Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност | Тардивна дискинезия Дистония Синдром на неспокойните крака | Невролептичен малигнен синдром Генерализирани тонично-клонични припадъци тип "grand mal" Серотонинов синдром Нарушения на говора |
| Нарушения на очите | Замъглено видждане | Диплопия Фотофобия | Окулологична криза |
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия | Внезапна смърт,, необяснима Torsades de pointes Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия |
| Съдови нарушения | | Ортостатична хипотония | Венозна тромбоемболия (включително белодробна тромбоза и тромбоза на легените) Хипертония Синкоп |



| | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
|--|---|---------|--|
| Респираторни, гърдни и медиастинални | | Хълцане | Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм |
| Стомашно-чревни нарушения | Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане | | Панкреатит Дисфагия Диария Коремен дискомфорт Стомашен дискомфорт |
| Хепатобилиарни нарушения | | | Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция Хиперхидроза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) |
| Нарушения мускулно-скелетната система и | | | Рабдомиолиза Миалгия Скованост |
| Нарушения на бъбреците и никочните пътища | | | Инkontиненция на урина Задържане на урина |
| Състояния, свързани с временността, 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 | | | Намаляване на теглото Увеличаване на теглото Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишен гама-глутамил трансфераза Повищена алкална фосфатаза Удължен QT интервал Повищена кръвна захар Повишен гликериран хемогlobин Флуктуация на кръвната захар Повищена креатин фосфоркиназа |

Описание на избрани нежелани реакции

Възрастни

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, отколкото



паркинсонизъм, акатизия и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с халоперидол (57,3 %). При продължително, 26-седмично, плацеобо-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 биполярно 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 плацеобо 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 плацеобо контролирани проучвания, честотата на акатизия при пациенти с биполярно 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, свързана с лекарствения клас - симптомите на дистония, удължени аномални 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 прегълъщане, затруднено дишане и/или претрузия 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 антипсихотични лекарствени продукти 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 постмаркетинговия период, при употреба на арипипразол се наблюдава както увеличение, така и намаление на серумния пролактин, в сравнение с изходното ниво (вж. 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. Повицаване на СРК (креатин фосфоркиназата), 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 плацеобо-контролирано проучване на 302 юноши (от 13 до 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 профилът на безопасност на краткосрочно, плацеобо-контролирано проучване.



Профилът на безопасност в дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване също е сходен, с изключение на следните реакции, съобщавани по-често отколкото при педиатрични пациенти на плацебо: понижаване на тегло, повишаване на инсулина в кръвта, аритмия и левкопения съобщавани често ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

В младежката (от 13 до 17 години) популация с шизофрения, с експозиция на арипипразол от 5 mg до 30 mg в продължение на до 72 месеца, случаите на ниски серумни нива на пролактин при жените ($< 3 \text{ ng/ml}$) и мъжете ($< 2 \text{ ng/ml}$) бяха съответно 25,6 % и 45,0 %.

В две дългосрочни изпитвания при юноши (от 13 до 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 теглото, повишен апетит, мускулно потръдане 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 %.

Патологично влечење към хазарт и други разстройства в контрола на импулсите

Възможна е поява на патологично влечење към хазарт, хиперсексуалност, компултивно пазаруване и преяждане или компултивно хранене при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаки и симптоми

При клинични проучвания и от постмаркетингов опит е установено, че случаите на или умишлено остро предозиране само с арипипразол при възрастни пациенти, за които е установено, че са приели приблизително дози до 1 260 mg, не е довело до фатални последици.



Наблюдаваните симптоми и признания, 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 признания 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 непрекъснато електрокардиографско 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 Сmax 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: Психолептици, други антипсихотици, ATC код: N05AX12

Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполярно афективно разстройство се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите D2 и серотониновите 5HT1a рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите 5HT2a рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хипертивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите D2 и D3, серотонинови 5HT1a и 5HT2a рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D4, серотониновите 5HT2c и 5HT7, алфа1-адренергичните и H1 хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол.

Дози арипипразол от 0,5 mg до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозозависимо намаляване на свързването с ¹¹C-раклоприд, специфичен D2/D3 рецепторен лиганд, в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни

Шизофрения

В три краткотрайни (4 до 6 седмици) плацебо-контролирани проучвания, включващи



1 228 възрастни пациенти с шизофрения, проявяваща се с позитивни и негативни симптоми, арипипразол е показал статистически значимо по-голямо подобреие на психичните симптоми, в сравнение с плацебо.

Арипипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобреие при продължително лечение при възрастни пациенти, показвали 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 „Скала за депресията на Montgomery-Åsberg“ („Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale“, MADRS) показват значително подобреие спрямо халоперидол. При 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизиранi 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, мултинационално, 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, липопротеините с висока плътност (HDL) и липопротеините с ниска плътност (LDL).

Пролактин

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

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

Манийни епизоди при биполярно разстройство тип I

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 манийните 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 за 12-седмица и поддържане на ефект сравним с литий или халоперидол, на 12-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 serumни нива за 2 седмици, добавянето на арипипразол като адjuвантно лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на манийните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

В едно 26-седмично плацебо контролирано проучване, със 74-седмично продължение, при манийни пациенти постигнали 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 рецидивите 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 „Скала на Young за оценка на манийни симптоми“ („Young Mania Rating Scale“, YMRS) и MADRS с 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 (кофициент на риск 0,54) и 65 % понижен риск при превенция на рецидив на мания (кофициент 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, оценките скалата за „Общо клинично впечатление – биполярно разстройство“ („Clinical Global Impression - Bipolar version“, CGI-BP) за тежест на заболяването (SOI; 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 стабилизирали за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението.

Стабилизираните 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 (от 13 до 17 години), с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се свързва със статистически значимо подобреие 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 от 13 до 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 кофициента на риск (HR) е 0,461 (95 % доверителен интервал, 0,242 до 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 (от 13 до 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 0,5148 до 0,6751), позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95 %



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 биполярно 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 (Диагностичен и статистически наръчник на психичните разстройства – IV издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)) за биполярно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали YMRS 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 YMRS общ резултат. В последващ анализ, подобрението спрямо плацебо е по-изразено при пациенти със съпътстваща диагноза ADHD в сравнение с групата без ADHD, където няма разлика спрямо плацебо. Превенцията на рецидиви не е установена.

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 mg/ден до 15 mg/ден) и едно с фиксирана доза (5 mg/ден, 10 mg/ден или 15 mg/ден)] 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 подскалата 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 тези дългосрочни проучвания на безопасността е ограничена до 52 седмици. В избрани проучвания, случаите на ниски нива на пролактин при индивиди от женски пол ($< 3 \text{ ng/ml}$) и индивиди от мъжки пол ($< 2 \text{ ng/ml}$) 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 до 26 седмици (2 mg/ден до 15 mg/ден), 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 трепор 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, двойнослъпко, 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 старторова доза от 2 mg.

Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и показват средна оценка 30 пошка за тиковете (Total Tic Score on the Tourette's Tic Inventory), общая оценка на тиковете по Йейлската скала за общата тежест на тиковете (Total Yale Tic Severity Scale),



Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS) при началното ниво. Арипипразол показва подобреие 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 подобреие 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, двойнослъяло, 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 подобреие от 14,97 по TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 10 в сравнение с подобреие 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 психосоциалното функциониране. Липсват дългосрочни данни по отношение на ефикасността и безопасността на арипипразол при това променливо разстройство.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с арипипразол в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и билополярно 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 до 5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пресистемен 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, дехидроарипипразол, 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.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол при педиатрични пациенти



възраст от 10 до 17 години е подобна на тази при възрастни пациенти след коригиране на разликата в телесното тегло.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Старческа възраст

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави възрастни доброволци и по-млади индивиди, както и някакви 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 някакви 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 установлен 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 покazали някакъв 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 адренокортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при пълхове, при 104-седмично приложение на дози от 20 mg/kg/ден до 60 mg/kg/ден (3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек) и повишаване честотата на адренокортикалните карциноми и комбинираните адренокортикални аденооми/карциноми при женски пълхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо средна стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски пълхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчаната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конjugати на хидроксилираните метаболити на арипипразол в жълчката на маймуни при многократни перорални дози от 25 mg/kg/ден до 125 mg/kg/ден (1 до 3 пъти спрямо средна стационарна AUC на максималната препоръчана клинична доза или 16 до 80 пъти максималната препоръчана доза при човека на база mg/m²). Освен това, концентрациите на сулфатните



конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жълчка при максималната допустима доза от 30 mg дневно, не са повече от 6 % от концентрациите установени в жълчката на маймуни при 39-седмично проучване и са под техните граници (6 %) на *in vitro* разтворимост.

При млади пътхове 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 фертилитета. Късна токсичност, включително доза-зависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект е наблюдавана при пътхове, 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

Лактозаmonoхидрат

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Жълт железен оксид (E172)

Хидроксипропилцелулоза

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

HDPE опаковка

Срок на годност след първо отваряне: 6 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC//Al блистер

OPA/Al/PVC//Al блистери еднодозови

Опаковки по 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 49, 56, 56 x 1, 60, 98, 98 x 1 и 100 таблетки.

HDPE опаковки за таблетки с капачка на винт, с маркер за отваряне, с вграден сушител.

Опаковки по 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20150152

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

Дата на първо разрешаване: 22 май 2015 г.
Дата на последно подновяване: 27 май 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

