

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лемилво 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Lemilvo 15 mg orodispersible tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 15 mg арипипразол (*aripiprazole*).
Помощно вещество с известно действие: 4,5 mg аспартам в една таблетка диспергираща се в устата.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата
Кръгли, плоски таблетки, със скосени ръбове, с жълта мозайка, с диаметър 8 mm, с гравирано обозначение "2" от едната страна и "ZT" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лемилво е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на 15 години и повече.

Лемилво е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство тип I и за предотвратяването 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)

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Шизофрения: препоръчителната начална доза за Лемилво е 10 mg или 15 mg дневно, с поддържаща доза от 15 mg дневно, приета веднъж дневно, независимо от приема на храна.

Лемилво е ефективен в дозов диапазон от 10 mg до 30 mg дневно. Не е наблюдавана повишена ефективност при приложение на дози, по-високи от препоръчителната 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 биполарно разстройство тип I: препоръчителната начална доза за Лемилво е 15 mg, приложена веднъж дневно, независимо от приема на храна, 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20 150 205
Разрешение №	11-29878 / 18.06.2015
Одобрение №	



Предотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при биполарно разстройство тип I: за профилактика на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, приемали арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, лечението продължава със същата доза. Коригиране на дневната доза, включително понижаване на дозата, трябва да се обмисля в зависимост от клиничното състояние.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на 15 и повече години: препоръчителната доза Лемилво е 10 mg/дневно, приложена еднократно, независимо от приема на храна. Лечението трябва да започва с доза от 2 mg (като се използва 1 mg/ml перорален разтвор на арипипразол) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 дни, за да се достигне препоръчителната дневна доза от 10 mg. При необходимост, последващото повишаване на дозите трябва да се извършва постепенно с по 5 mg, без да се надвишава максималната дневна доза от 30 mg (вж. точка 5.1).

Лемилво е ефективен в дозов диапазон от 10 до 30 mg/дневно. Не е наблюдавана увеличена ефикасност при приложение на дневни дози по-високи от 10 mg, въпреки че е възможно някои пациенти да се повлияят благоприятно от по-високите дози.

Лемилво не се препоръчва за употреба при пациенти с шизофрения на възраст под 15 години, поради недостатъчно данни за ефикасност и безопасност (вж. също точки 4.8 и 5.1).

Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при юноши на 13 и повече години: препоръчителната доза Лемилво е 10 mg приета веднъж дневно, независимо от приема на храна. Лечението трябва да започне с 2 mg (като се използва перорален разтвор на арипипразол) в продължение на 2 дни, титриран до 5 mg в продължение на следващите 2 дни, за да се достигне препоръчителната дневна доза от 10 mg.

Продължителността на лечението трябва да е минималната, необходима за контрол на симптомите и не трябва 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 тежки нежелани лекарствени реакции, включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на теллото (вж. точка 4.8). По тази причина, дози по-високи от 10 mg дневно трябва да се прилагат по изключение и при стриктно клинично мониториране (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

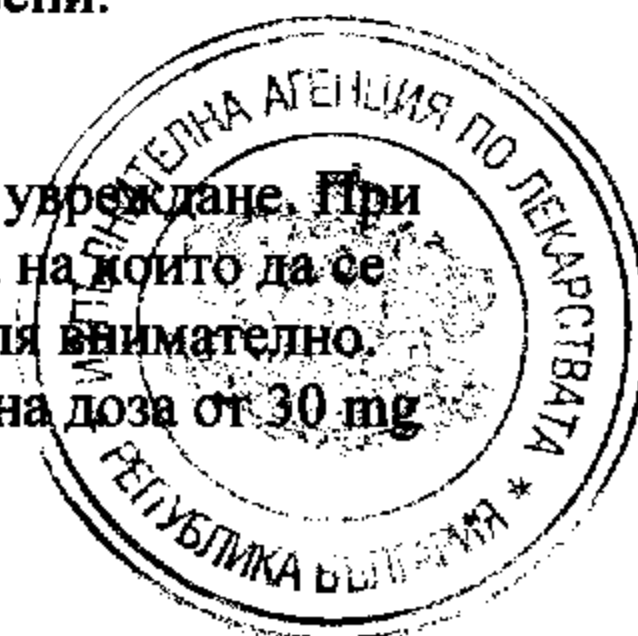
При по-младите пациенти рискът от нежелани лекарствени реакции свързани с арипипразол е повишен, поради което Лемилво не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 13 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

Раздразнителност, свързана с аутизъм: безопасността и ефикасността на Лемилво при деца юноши на възраст под 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 направени.

Тикове, свързани със синдрома на Турет: безопасността и ефикасността на Лемилво 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 направени.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане няма достатъчно данни, въз основа на които да се препоръча режим на дозиране. При тези пациенти дозата трябва да се определя внимателно. Все пак, при пациентите с тежко чернодробно увреждане, максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).



Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст

Не е установена ефективността на Лемилво за лечение на шизофрения и биполарно разстройство тип I при пациенти на 65 години и повече. Поради по-голямата чувствителност на тази популация, лечението трябва да започва с по-ниска доза, когато това е клинично оправдано (вж. точка 4.4).

Пол

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

Тютюнопушене

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

Адаптиране на дозата поради взаимодействия

При едновременна употреба на арипипразол с мощни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, дозата на арипипразол трябва да се редуцира. При отпадането на инхибитори на CYP3A4 или на CYP2D6 от комбинираната терапия 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 изключването на индуктор на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчителна доза (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

Диспергиращите се в устата таблетки Лемилво са предназначени за перорално приложение.

Таблетката, диспергираща се в устата, трябва да се постави върху езика, където бързо се разтваря от слюнката. Тя може да се приема със или без течност. Отстраняването на цялата диспергираща се таблетка от устата е трудно. Таблетката, диспергираща се в устата, трябва да се приеме веднага след отваряне на блистера.

Като алтернатива, таблетката може да се разтвори във вода и да се изпие получената суспензия.

Таблетките, диспергиращи се в устата, могат да се използват като алтернатива на таблетките арипипразол, при пациенти, които трудно преглъщат таблетките арипипразол (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

Суицидност

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

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психичните заболявания и афективните разстройства и в някои случаи за него се съобщава непосредствено след започване или след смяна на терапията с антипсихотици, включително и лечение с арипипразол (вж. точка 4.8). Антипсихотичната терапия на високорисковите пациенти трябва да се съпровожда от



внимателно наблюдение. Въз основа на резултати от епидемиологично проучване сред възрастни пациенти с шизофрения или с биполарно разстройство тип I се предполага, че при употреба на арипипразол не се наблюдава повишен риск от склонност към самоубийство, в сравнение с други антипсихотици. Няма достатъчно данни при педиатричната популация, за да се оцени рискът при по-млади пациенти (под 18-годишна възраст), но съществуват доказателства, че суицидният риск персистира след първите 4 седмици на лечение с атипични антипсихотици, включително арипипразол.

Сърдечно-съдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за прекаран инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчносъдово заболяване, условия, които биха предразположили пациента към хипотония (дехидратация, хиповолемия и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или към хипертония, в това число бързо протичаща или злокачествена.

При пациенти, приемащи антипсихотични средства се съобщава за случаи на венозен тромбемболизъм (VTE). Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици, често се наблюдават придобити рискови фактори за VTE, преди и по време на терапията с Лемилво трябва да бъдат установени всички възможни рискови фактори и да се предприемат превантивни мерки.

Нарушения на проводимостта

При клинични изпитвания на арипипразол, честотата на удължаване на QT интервала е сравнима с тази, наблюдавана при плацебо. Както и при другите антипсихотици, арипипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала.

Тардивна дискинезия

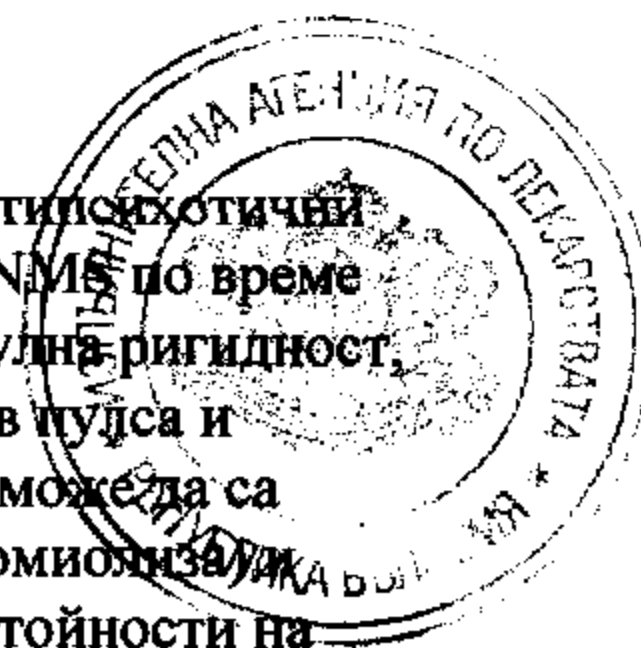
В клинични проучвания с продължителност от една година или по-малко, случаите на необходимост от лечение на появили се дискинезии по време на лечението с арипипразол не са чести. При поява на признаци и симптоми на тардивна дискинезия при пациенти, провеждащи лечение с Лемилво, трябва да се обмисли възможността за понижаване на дозата или прекратяване на лечението. Тези симптоми могат временно да се влошат или да се появят, дори след прекратяване на лечението.

Други екстрапирамидни симптоми

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

Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързан с употребата на антипсихотични лекарствени продукти. В клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, увредено психическо състояние и данни за вегетативна нестабилност (промени в пулса и кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатинфосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Съобщава се също така, обаче, и за повишени стойности на креатинфосфокиназа и рабдомиолиза, които не са непременно свързани с NMS. Ако пациент получи признаци или симптоми, характерни за NMS, или има необяснимо висока температура



без допълнителни клинични признаци на NMS, приемът на всички антипсихотични лекарствени продукти, включително Лемилво, трябва да се преустанови.

Гърчове

В клинични проучвания са докладвани нечести случаи на гърчове по време на лечение с арипипразол. Ето защо, арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или състояния, свързани с гърчове.

Пациенти в старческа възраст с психоза вследствие на деменция

Повишена смъртност: В три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол, проведени при пациенти в старческа възраст (n = 938, средна възраст 82,4 години; в границите на 56-99 г) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер е установено, че пациентите лекувани с арипипразол са изложени на по-висок риск от смъртност в сравнение с групата с плацебо. Смъртността при лекуваните с арипипразол пациенти е 3,5% в сравнение с 1,7% при плацебо групата. Въпреки, че причините за смъртта са различни, повечето смъртни случаи са свързани със сърдечно-съдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония).

Мозъчносъдови нежелани лекарствени реакции: В същите проучвания се съобщава за мозъчносъдови нежелани реакции (напр. инсулт, преходен исхемичен пристъп), вкл. с фатален изход (средна възраст 84 г., в границите на 78–88 г.). В тези проучвания общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за мозъчносъдови нежелани реакции в сравнение с 0,6 % от плацебо-лекуваните пациенти. Тази разлика не е статистически значима. Все пак в едно от тези проучвания, проучване с фиксирана доза се съобщава за статистически значима връзка между дозата и отговора и мозъчносъдовите нежелани лекарствени реакции при пациенти лекувани с арипипразол. Лемилво не е показан за лечението на психоза вследствие на деменция.

Хипергликемия и захарен диабет

За хипергликемия, в някои случаи екстремна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома или смърт се съобщава при пациенти лекувани с атипични антипсихотици, включително Лемилво. Рисковите фактори, които могат да предразположат пациентите към тежки усложнения са затлъстяване и фамилна анамнеза за диабет. В клинични проучвания с арипипразол не са наблюдавани статистически значими различия по отношение на честотата на свързаните с хипергликемия нежелани лекарствени реакции (включително диабет) или по отношение на патологични лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни данни за риска относно свързаните с хипергликемията нежелани реакции при пациентите лекувани с Лемилво и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациенти, лекувани с антипсихотици, включително и Лемилво, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (таква, като 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.

Свръхчувствителност

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

Увеличаване на теглото

При болни от шизофрения и биполярна мания често се наблюдава увеличаване на теглото поради съпътстващи заболявания, употреба на антипсихотици, за които е известно, че водят до увеличено тегло и 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. Такива случаи обикновено се наблюдават при пациенти със значителни рискови фактори, като например анамнеза за диабет, заболявания 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. Трябва да се обмисли понижаване на дозата, ако се наблюдава клинично значимо увеличение на теглото (вж. точка 4.8).

Дисфагия

Езофагеалният дисмотилитет и аспирацията се свързват с лечението с антипсихотици, включително арипипразол. Арипипразол и други антипсихотични активни вещества трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Патологично влечение към хазарта

При пациенти, на които е предписан арипипразол има постмаркетингови съобщения за патологично влечение към хазарта, независимо от това дали тези пациенти преди са имали такава склонност. Пациенти с анамнеза за патологично влечение към хазарта могат да бъдат изложени на по-висок риск и трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.8).

Фенилкетонурия

Лемилво таблетки, диспергиращи се в устата съдържат аспаратам, който е източник на фенилаланин и може да е вреден за хора с фенилкетонурия.

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

Въпреки високата честота на биполярното разстройство тип I и ADHD като съпътстващи състояния, при едновременното приложение на арипипразол и стимуланти са налични много ограничени данни за безопасност; ето защо когато тези лекарства се прилагат едновременно се изисква изключително внимание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради неговия алфа 1-адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на определени антихипертензивни средства.

Като се имат предвид основните ЦНС ефекти на арипипразол, се изисква повишено внимание при употреба на арипипразол в комбинация с алкохол или други лекарства, действащи върху ЦНС, с потенциална възможност да предизвикат нежелани лекарствени реакции, като седирание (вж. точка 4.8).

Изисква се повишено внимание, ако арипипразол се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или водят до електролитен дисбаланс.

Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху Лемилво

Инхибиторите на стомашната киселинност, H₂-антагонистът фамотидин, намаляват скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект изглежда няма клинична значимост.

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



Хинидин и други CYP2D6 инхибитори

В клинично проучване при здрави доброволци, мощният инхибитор на CYP2D6 (хинидин) повишава AUC на арипипразол със 107%, докато C_{max} остава непроменена. AUC и C_{max} на дехидроарипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32% и 47%. При едновременното приложение на Лемилво с хинидин, дозата на Лемилво трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти могат да се очакват и при други мощни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо да се извърши подобно 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 дехидроарипипразол се повишават съответно със 77% и 43%. При CYP2D6 бавни метаболитатори едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол, в сравнение с тези при CYP2D6 бързи метаболитатори. При необходимост от едновременно приложение на кетоконазол или други мощни инхибитори на CYP3A4 с Лемилво, потенциалните ползи трябва да надвишава възможните рискове за пациента. При едновременна употреба на кетоконазол и Лемилво, дозата на Лемилво трябва да се понижи 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 прекратяване на приема на CYP2D6 или CYP3A4 инхибитор, дозата на Лемилво трябва да се повиши до стойностите преди започване на комбинираното лечение. Когато слаби инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем или есциталопрам) или CYP2D6 се използват едновременно с Лемилво, може да се очаква умерено повишаване на концентрациите на арипипразол.

Карбамазепин и други индуктори на CYP3A4

След едновременно прилагане на карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A4, геометричните средни на C_{max} и AUC на арипипразол са по-ниски съответно с 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 карбамазепин са по-ниски съответно с 69% и 71%, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол.

При едновременната употреба на Лемилво и карбамазепин, дозата на Лемилво трябва да се удвои. Подобни ефекти може да се очакват и при други мощни 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 мощните CYP3A4 индуктори, дозата на Лемилво трябва да се редуцира до препоръчителните дози.

Валпроат и литий

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

Серотонинов синдром

При пациенти, приемащи арипипразол са съобщавани случаи на серотонинов синдром, и е възможно да се наблюдават признаците и симптомите, характерни за това състояние, особено при едновременна употреба на други серотонинергични лекарствени продукти, като например SSRI/SNRI или с лекарствени продукти, за които е известно, че повишават концентрациите на арипипразол (вж. точка 4.8).



Потенциална възможност на Лемилво да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания приложението на арипипразол в дневни дози от 10-30 mg не оказва значително действие върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Освен това, арипипразол и дехидроарипипразол нямат потенциал за *in vitro* въздействие върху CYP1A2-медирания метаболизъм. Ето защо, не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медиранни от тези ензими.

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 адекватни и добре контролирани проучвания с арипипразол при бременни жени. Докладвани са конгенитални аномалии; въпреки това, не може да се установи причинно-следствена връзка с арипипразол. Проучванията върху животни не изключват възможността за поява на токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да уведомяват лекуващия си лекар при забременяване или, ако планират бременност по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчно данни за безопасност при хора и от резултатите, получени от репродуктивните проучвания върху 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 поява на нежелани лекарствени реакции след раждането, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случай на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или нарушения в храненето. Следователно, новородените трябва да бъдат внимателно мониториранни.

Кърмене

Арипипразол се екскретира в кърмата при хора. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят, ако приемат 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 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, които се наблюдават при над 3% от пациентите, лекувани с перорален арипипразол.



Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по-често ($\geq 1/100$), отколкото с плацебо, или са определени като вероятно свързани с лечението нежелани лекарствени реакции (*).

Честотата, описана по-долу е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$).

Психични нарушения <i>Чести:</i> безпокойство, безсъние, тревожност <i>Нечести:</i> депресия*
Нарушения на нервната система <i>Чести:</i> екстрапирамидни нарушения, акатизия, тремор, замаяност, сомнолентност, седиране, главоболие
Нарушения на очите <i>Чести:</i> замъглено зрение <i>Нечести:</i> диплопия
Сърдечни нарушения <i>Нечести:</i> тахикардия*
Съдови нарушения <i>Нечести:</i> ортостатична хипотония*
Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> диспепсия, гадене, повръщане, констипация, хиперсаливация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Чести:</i> умора

Описание на избрани нежелани реакции

Екстрапирамидни симптоми (EPS)

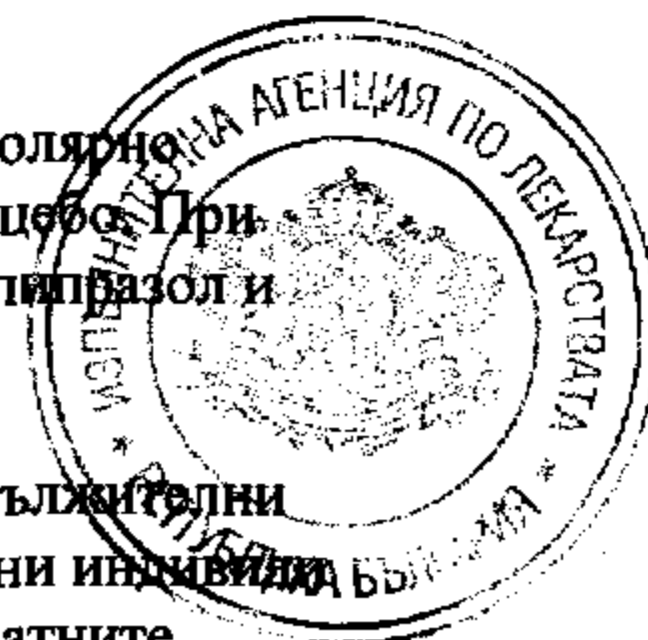
Шизофрения - в продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите, лекувани с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8%) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия, в сравнение с тези, лекувани с халоперидол (57,3 %). В продължително, 26-седмично,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

Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I - в 12-седмично контролирано проучване честотата на EPS е 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 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 18,2 % и 15,7 % при пациентите от плацебо групата.

Акатизия

В плацебо контролирани проучвания, честотата на акатизия при пациенти с биполарно разстройство е 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 лечение с арипипразол и 3,0 % при лечение с плацебо.

Дистония: Ефекти, свързани с лекарствения клас - симптоми на дистония, продължителни патологични контракции на мускулни групи, могат да се появят при чувствителни индивиди през първите няколко дни на лечение. Симптомите на дистония са: 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 наблюдават при прилагане на ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежко изразени при по-мощните и при прилаганите в по-високи дози антипсихотици от първо поколение. Повишен риск от внезапна дистония се наблюдава при мъжете и при по-младите възрастови групи.

Сравнение между арипипразол и плацебо, по отношение на броя пациенти, при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните показатели (вж. точка 5.1) не показва клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатинфосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно е наблюдавано при 3,5% от пациентите, приемали арипипразол, в сравнение с 2,0% от пациентите, приемали плацебо.

Други данни

Нежеланите лекарствени реакции, за които е известно, че са свързани с антипсихотичното лечение, съобщавани и при лечението с арипипразол са: невролептичен малигнен синдром, тардивна дискинезия, гърчове, мозъчносъдови нежелани реакции и повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция, хипергликемия и захарен диабет (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на 15 години и повече

В краткосрочно плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 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 арипипразол, отколкото при възрастни, приемащи арипипразол (и по-често, отколкото при плацебо): сомнолентност/седация и екстрапирамидни нарушения са докладвани много често ($\geq 1/10$), сухота в устата, повишен апетит и ортостатична хипотония са докладвани често ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Профилът на безопасност в 26-седмично, открито разширено проучване е подобен на този, наблюдаван при краткосрочно, плацебо-контролирано проучване.

В сборна юношеска популация с шизофрения (13-17 години) с експозиция на арипипразол до 2 години, случаите на ниски серумни нива на пролактин при девойки (< 3 ng/ml) и при юноши (< 2 ng/ml) са съответно 29,5% и 48,3%. В популацията на юноши (13-17 години) 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 девойки (< 3 ng/ml) и юноши (< 2 ng/ml) са съответно 25,6% и 45,0%.

Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при юноши на 13 години и повече

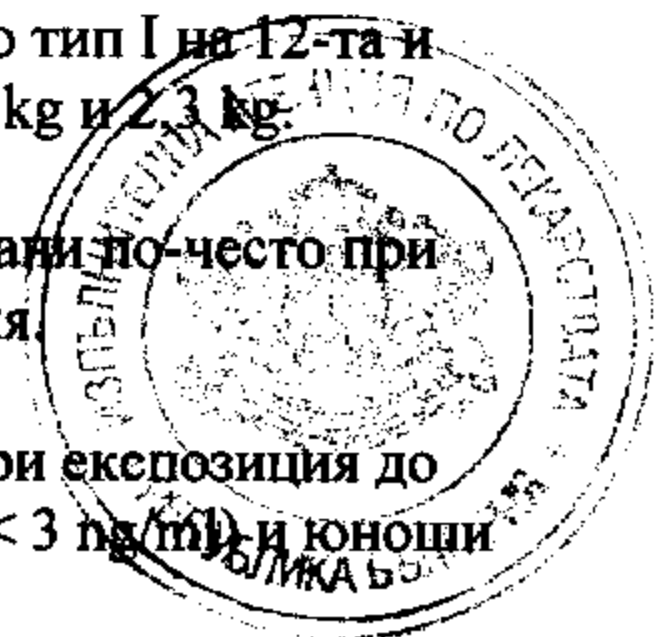
Честотата и вида на нежеланите лекарствени реакции при юноши с биполарно разстройство тип I са подобни на тези при възрастни, с изключение на следните: много чести ($\geq 1/10$) - сомнолентност (23,0 %), екстрапирамидно нарушение (18,4 %), акатизия (16,0 %) и отпадналост (11,8 %); чести ($\geq 1/100$,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

Следните нежелани лекарствени реакции са с възможна зависимост доза-ефект: екстрапирамидно нарушение (честотата при 10 mg е 9,1%, при 30 mg е 28,8%, при плацебо - 1,7%); и акатизия (честотата при 10 mg е 12,1%, при 30 mg е 20,3%, при плацебо е 1,7%).

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

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

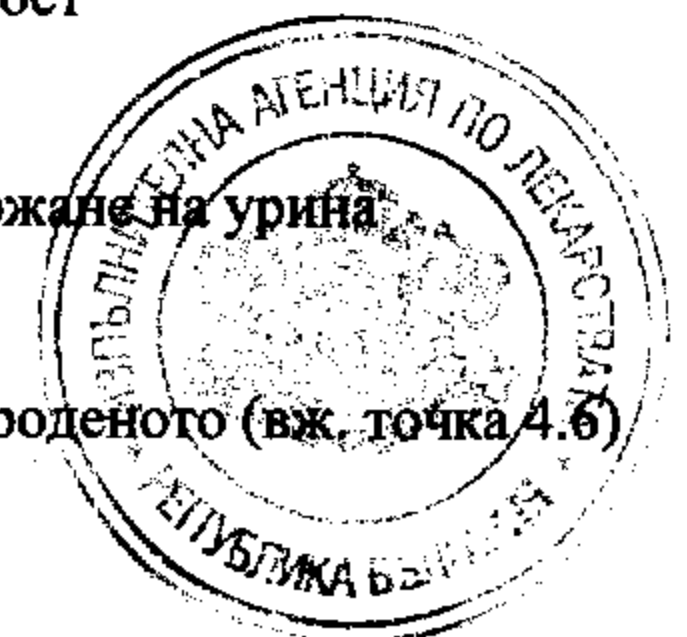
При педиатричната популация (10-17 години) с биполарно разстройство при експозиция до 30 седмици, честотата на ниски нива на пролактин в серума при девойки (< 3 ng/ml) и юноши (< 2 ng/ml) е съответно 28,0 % и 53,3 %.



Постмаркетингови данни

Следните нежелани лекарствени реакции се съобщават по време на постмаркетинговия период на наблюдение. Честотата на тези реакции се смята за неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:	левкопения, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система:	алергична реакция (напр. анафилактична реакция, ангиоедем, включващ подуване на езика, оток на езика, оток на лицето, пруритус или уртикария)
Нарушения на ендокринната система:	хипергликемия, захарен диабет, диабетна кетоацидоза, диабетна хиперосмоларна кома
Нарушения на метаболизма и храненето:	увеличаване на теглото, намаляване на теглото, анорексия, хипонатриемия
Психични нарушения:	възбуда, агресия, нервност, патологично влечение към хазарта; суициден опит, суицидни намерения и извършено самоубийство (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система	нарушение на говора, невролептичен малигнен синдром (NMS), гърчове grand mal, серотонинов синдром
Сърдечни нарушения:	удължаване на QT интервала, вентрикулна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест, <i>torsades de pointes</i> , брадикардия
Съдови нарушения:	синкоп, хипертония, венозен тромбоемболизъм (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	орофарингиален спазъм, ларингоспазм, аспирационна пневмония
Стомашно-чревни нарушения:	панкреатит, дисфагия, абдоминален дискомфорт, стомашен дискомфорт, диария
Хепатобилиарни нарушения:	чернодробна недостатъчност, жълтеница, хепатит, повишение на аланин аминотрансферазата (ALT), повишение на аспартат аминотрансферазата (AST), повишение на гама глутамил трансферазата (GGT), повишение на алкалната фосфатаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	обрив, реакция на фоточувствителност, алоpecia, 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 новороденото (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната	приапизъм



система и гърдата:

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

нарушение на температурната регулация (например хипотермия, пирексия), болка в гърдите, периферен оток

Изследвания:

повишение на креатин фосфокиназата, увеличение на кръвната захар, флуктуация на кръвната захар, увеличение на гликирания хемоглобин

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

В клинични проучвания и от постмаркетингов 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 са: летаргия, повишено артериално налягане, сомнолентност, тахикардия, гадене, повръщане и диария. Освен това, има съобщения за инцидентно предозиране при деца, приели само арипипразол (до 195 mg), без фатални последици. Потенциалните клинично значими признаци и симптоми, които са съобщавани са: безсъние, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

Лечение при предозиране

Лечението при предозиране, трябва да включва поддържащо лечение, поддържане на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и симптоматично лечение. Трябва да се обсъди възможността за употреба на няколко лекарствени средства. Ето защо, е необходимо веднага да започне мониториране на сърдечно-съдовата система и да се включи непрекъснато електрокардиографско проследяване за откриване на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване на пациента до пълното му 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 %, въз основа на което се предполага, че активният въглен може да бъде ефективен при лечение на предозиране.

Хемодиализа

Въпреки, че няма данни за ефектите на хемодиализата при лечение на предозирането с арипипразол, е малко вероятно хемодиализата да бъде от полза 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, АТС код: N05AH12



Механизъм на действие

Предполага се, че ефикасността на арипипразол при шизофрения и биполарно афективно разстройство тип I се дължи на комбинация от частичен агонизъм към допаминовите D2 и серотониновите 5HT1a рецептори и антагонизъм към серотониновите 5HT2a рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперактивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите D2 и D3, серотониновите 5HT1a и 5HT2a рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D4, серотониновите 5HT2c и 5HT7, алфа1-адренергичните и H1 хистаминовите рецептори. Арипипразол проявява също и умерен афинитет към местата на обратно захващане 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 в диапазона от 0,5 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 каудатума и путамена, установено с помощта на позитронно - емисионна томография.

Клинична ефикасност и безопасност

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 подобрене на психичните симптоми, в сравнение с плацебо.

Лемилво е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрене при продължително лечение при възрастни пациенти, показали отговор в началото на лечението. В халоперидол - контролирано проучване, броят на пациентите при които отговорът спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52-седмици е сходен при двете групи (арипипразол 77% и халоперидол 73%). Общият брой пациенти, завършили проучването е значително по-висок (43%) за пациенти на лечение с арипипразол, отколкото при пациенти на лечение с халоперидол (30%). Резултатите от скората по скалите, използвани за проследяване на вторичните крайни точки, включително PANSS и Montgomery-Asberg Depression Rating Scale показват значително подобрене спрямо халоперидол.

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

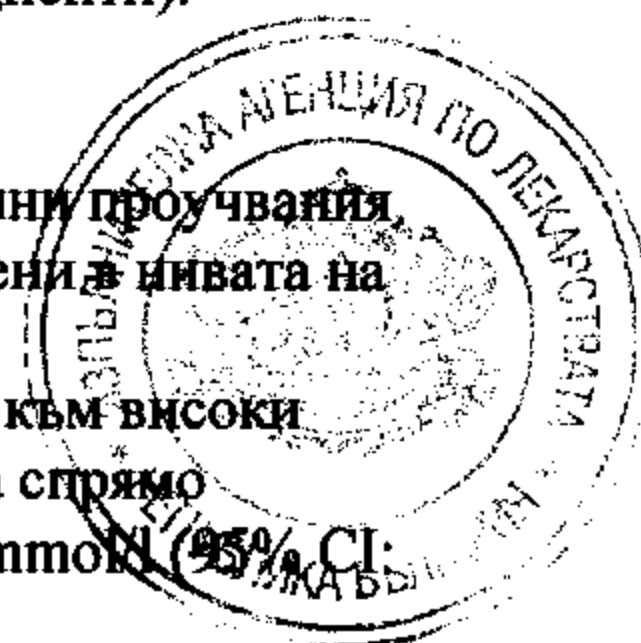
Увеличаване на теглото:

В клинични проучвания не се наблюдава клинично значимо повишаване на теглото, предизвикано от арипипразол. В 26-седмично, оланзапин-контролирано, двойно-сляпо, мултинационално, проучване при 314 възрастни пациенти 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 от ~80,5 kg) в групата на арипипразол (n=18, или 13% от оценените пациенти), в сравнение с оланзапин (n=45, или 33% от оценените пациенти).

Липидни показатели:

При обобщен анализ на липидните показатели 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 (≥ 6,22 mmol/l) е 2,5% при арипипразол и 2,8% при плацебо, а средната промяна спрямо изходното ниво е -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 ($< 1,69 \text{ mmol/l}$) към високи ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$) е 7,4 % при арипипразол и 7,0 % при плацебо, а средната промяна спрямо изходното ниво е $-0,11 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-0,182, -0,046$) при арипипразол и $-0,07 \text{ mmol/l}$ (95 % CI: $-0,148, 0,007$) при плацебо.

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

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

Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I

В две 3-седмични, плацебо контролирани изпитвания, при монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство арипипразол показва по-висока ефикасност спрямо плацебо за намаляване на манийните симптоми за 3 седмици. В тези изпитвания са включени пациенти със или без психични симптоми и със или без бързо циклично протичане.

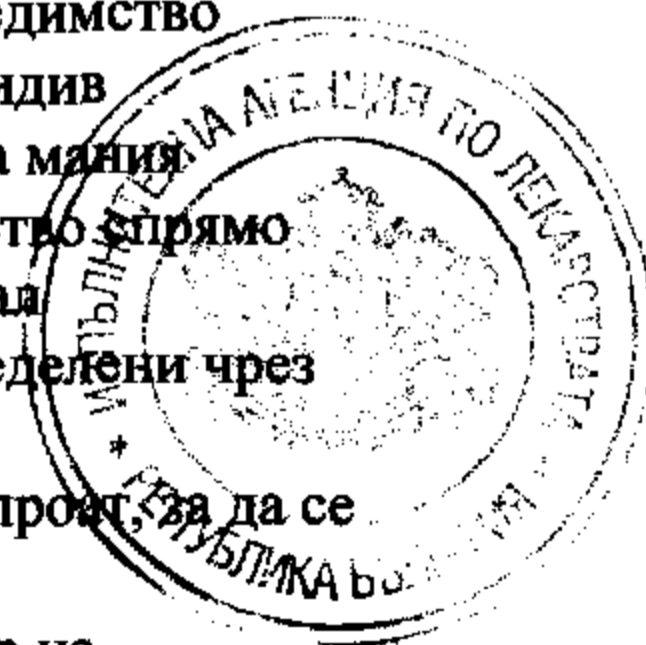
В едно 3-седмично плацебо контролирано проучване на монотерапия с фиксирана доза при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство арипипразол не е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо.

В две 12-седмични, плацебо контролирани или контролирани с активно вещество изпитвания при монотерапия на пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект сравним с този на литий или халоперидол, на 12-та седмица. Арипипразол е показал също 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 биполарно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, които частично не се повлияват от монотерапия с литий или валпроат при терапевтични серумни нива в продължение на 2 седмици, добавянето на арипипразол като адювантно лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на манийните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

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 биполарни рецидиви, предимно за предотвратяване на рецидиви 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 биполарно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, 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 показва предимство спрямо плацебо, като понижава с 46% риска при профилактика на биполарен рецидив (коефициент на риска 0,54) и понижава с 65 % риска при превенция на рецидив на мания (коефициент на риска 0,35) спрямо добавеното плацебо, но не показва превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо при резултатите от вторичните крайни точки, определени чрез CGI-BP скор за тежест на заболяването (мания). В това проучване избраните от изследователите пациенти са провеждали открита монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизирани за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на



настроението. Стабилизирани пациенти след това са били рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойно-сляпа терапия с 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 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, лечението с арипипразол предизвиква статистически значимо подобрение на психичните симптоми, в сравнение с плацебо.

В субанализ на популацията юноши на възраст между 15 и 17 години, които са 74 % от цялата изследвана популация, поддържане на ефекта се наблюдава в продължение на 26 седмично открито разширено проучване.

Манийни епизоди при деца и юноши с биполарно 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 разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали Y-MRS скор ≥ 20 изходно. Сред пациентите, включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието).

Оценен по Y-MRS общ скор арипипразол показва превъзходство в сравнение с плацебо относно промяната на изходните нива в сравнение с тези от 4-та и 12-та седмица. В *post-hoc* 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.

Таблица 1: Средно подобрение спрямо изходния скор на YMRS за психична коморбидност

Психична коморбидност	4-та седмица		12-та седмица		
	4-та седмица	12-та седмица	4-та седмица	12-та седмица	
Арипипразол 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Арипипразол 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Арипипразол 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Арипипразол 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Плацебо (n=52) ^a	7,0	8,2	Плацебо (n=47) ^b	6,3	7,0
Без психична коморбидност	4-та седмица		12-та седмица		
Без ADHD	4-та седмица	12-та седмица	4-та седмица	12-та седмица	
Арипипразол 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	Арипипразол 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Арипипразол 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Арипипразол 30 mg (n=30)	14,6	13,4

Плацебо (n=18)	9,4	9,7	Плацебо (n=25)	9,9	10,0
----------------	-----	-----	----------------	-----	------

^an = 51 на 4-та седмица

^bn = 46 на 4-та седмица

Най-честите нежелани 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)

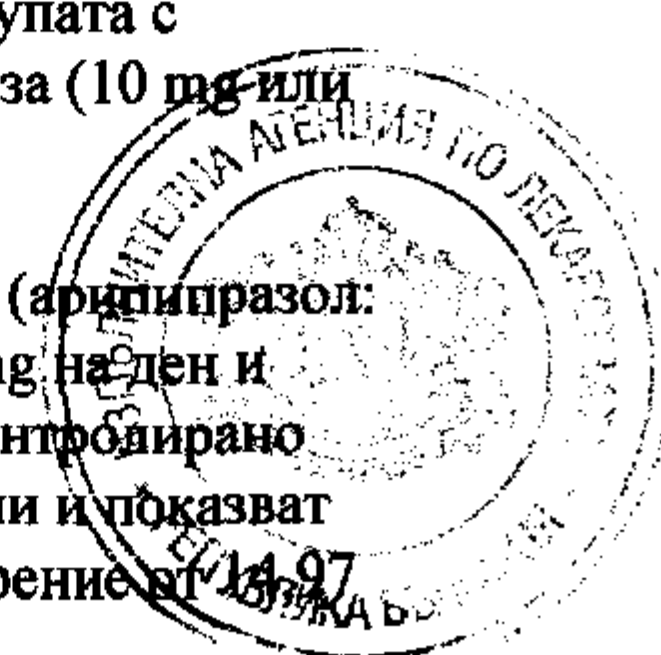
Арипипразол е проучван при пациенти на възраст от 6 до 17 години в две 8-седмични, плацебо-контролирани проучвания [едно с гъвкава доза (2-15 mg дневно) и едно с фиксирана доза (5, 10 или 15 mg дневно)] и едно 52-седмично открито проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с 2 mg дневно, увеличена до 5 mg дневно след една седмица и увеличавана с по 5 mg дневно всяка седмица до достигане на прицелната доза. Над 75% от пациентите са под 13-годишна възраст. Арипипразол показва статистически значима по-висока ефикасност в сравнение с плацебо по подskalата за раздразнителност Aberrant Behaviour Checklist. Въпреки това, клиничното значение на тези данни все още не е установено. Профилът на безопасност включва увеличаване на теглото и промени в нивата на пролактина. Продължителността на тези дългосрочни проучвания за безопасност е ограничена до 52 седмици. В избраните проучвания, случаите на ниски нива на пролактин при жени (< 3 ng/ml) и мъже (< 2 ng/ml) в групата 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 е проучван също в продължително плацебо контролирано, поддържащо проучване. След стабилизиране с арипипразол в продължение на 13-26 седмици (2-15 mg/дневно), част от пациентите със стабилни показатели са останали на поддържаща терапия с арипипразол или 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 коефициентът 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 Турет (арипипразол: n=99, плацебо: n=44) в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, използващо дизайн за лечение на група с фиксирана доза въз основа на теглото и дозов диапазон от 5 mg/ден до 20 mg/ден при начална доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години с изходен среден скор 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). Арипипразол показва подобрене от 13,35 на показателите по скалата TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 8 за групата с приложена ниска доза (5 mg или 10 mg) и 16,94 за групата, лекувана с 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 Турет (арипипразол: n=32, плацебо: n=29) е оценена също при гъвкав дозов диапазон от 2 mg до 20 mg на ден и стартова доза от 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в Южна Корея. Пациентите са на възраст от 6 до 18 години и показват среден скор 29 по TTS-YGTSS изходно. Групата на арипипразол показва подобрене от 14,97



по TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 10, в сравнение с подобрение от 9,62 в групата на плацебо.

И в двете краткосрочни изпитвания, клиничната значимост на получените данни за ефикасност не е установена, като се имат предвид степента на лечебния ефект в сравнение с големия плацебо ефект и неясните ефекти относно психосоциалната активност. 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 биполарно афективно разстройство (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Таблетката арипипразол, диспергираща се в устата е биоеквивалентна на арипипразол таблетки и е със сходна скорост и степен на абсорбция. Арипипразол таблетки, диспергиращи се в устата могат да бъдат използвани като алтернатива на арипипразол таблетки.

Абсорбция

Арипипразол се абсорбира добре, като максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 3-5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пресистемен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност след приемане на таблетка е 87%. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

Разпределение

Арипипразол се разпределя навсякъде в целия организъм, като обемът на разпределение е 4,9 l/kg, показващ екстензивно извънсъдово разпределение. При терапевтични концентрации, арипипразол и дехидроарипипразол се свързват с плазмените протеини, предимно с албумина, повече от 99%.

Биотрансформация

Арипипразол се метаболизира екстензивно в черния дроб, чрез три биотрансформационни пътя: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. Въз основа на *in vitro* проучвания, CYP3A4 и CYP2D6 ензимите са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е преобладаващата част от лекарствения продукт в системната циркулация. В равновесно състояние активният метаболит дехидроарипипразол съставлява около 40% от AUC на арипипразол в плазмата.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързи метаболитори на CYP2D6 и около 146 часа при бавни метаболитори на CYP2D6.

Общия телесен клирънс на арипипразол е 0,7 ml/min/kg и е предимно чернодробен.

След прием на еднократна перорална доза [¹⁴C]-белязан арипипразол, около 27% от приложената радиоактивно белязана доза се открива в урината, а около 60% във фецеса. По-малко от 1% от непроменения арипипразол се екскретира с урината, около 18% се открива във фецеса в непроменен вид.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Педиатрична популация

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



Пациенти в старческа възраст

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол между здрави възрастни доброволци и по-млади възрастни индивиди, възрастта не оказва влияние на популационния фармакокинетичен анализ при пациентите с шизофрения.

Пол

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени доброволци, полът не оказва влияние на популационния фармакокинетичен анализ при пациентите с шизофрения.

Тютюнопушене и раса

Популационния фармакокинетичен анализ не е установил клинично значими, свързани с расата или тютюнопушенето различия във фармакокинетиката на арипипразол.

Бъбречно увреждане

Установено е, че фармакокинетичните параметри на арипипразол и дехидроарипипразол са сходни при пациенти с тежко бъбречно заболяване и при млади здрави индивиди.

Чернодробно увреждане

При проучване с еднократна доза, при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (клас А, В и С по Child-Pugh) е установено, че чернодробното увреждане няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол, но в проучването са включени само 3 пациента с клас С чернодробна цироза, което е недостатъчно за да се направи заключение относно техния метаболитен капацитет.

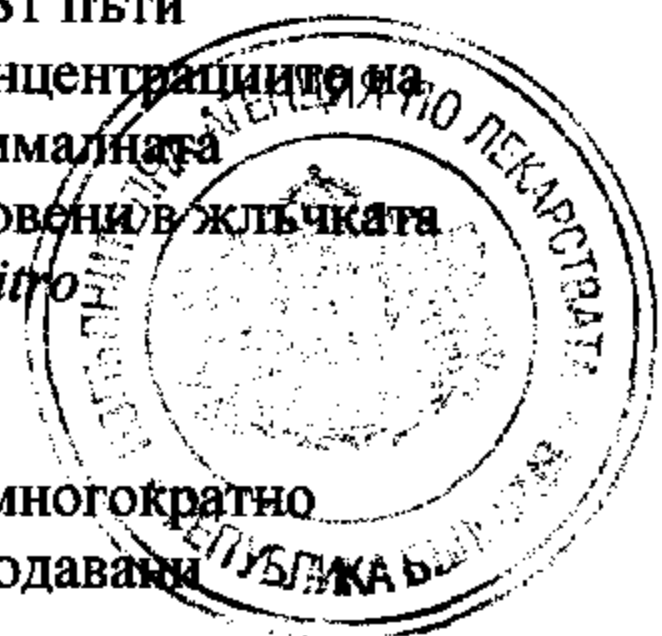
5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за 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 са: дозозависима адренкортикална токсичност (липофусцин пигментно кумулиране 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 над средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти над средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове надвишава 7 пъти експозицията на препоръчителната 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 препоръчителна клинична доза или 16 до 81 пъти максималната препоръчителна доза при човека на база mg/m²). Освен това, концентрациите на сулфатните конюгати на хидроксиарипипразол в жлъчката при хора при максималната допустима доза от 30 mg дневно, не са повече от 6% от концентрациите установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване и са под техните граници (6%) на *in vitro* разтворимост.

При 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 ефекти, засягащи растежа.



Въз основа на резултатите от пълните стандартни изследвания за генотоксичност, е установено, че арипипразол не е генотоксичен. При проучвания върху репродуктивната токсичност е установено, че арипипразол не уврежда фертилитета. Токсичност за развитието, включително дозозависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект са наблюдавани при плъхове, при дози водещи до субтерапевтични концентрации (въз основа на AUC) и при зайци, при дози водещи до концентрации 3 и 11 пъти над средната AUC при достигане на равновесно състояние при максималната препоръчителна доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези провокиращи токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Аспартам (E951)
Аромат на ванилия:
Царевичен малтодекстрин
Ароматни вещества
Пропиленгликол (E1520)

Магнезиев стеарат
Кроскармелоза натрий (E468)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери от ОРА/Алуминий/PVC/Алуминий

Видове опаковки:

14, 28, 30, 56 и 98 таблетки, диспергиращи се в устата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

