

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Експлемед 10 mg таблетки
Експлемед 15 mg таблетки
Експлемед 30 mg таблетки

Explemed 10 mg tablets
Explemed 15 mg tablets
Explemed 30 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2015-0247 / 45
Разрешение №	30-05-2024
BG/MA/MP -	65572-3
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Експлемед 10 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 10 mg арипипразол (*aripiprazole*).

Експлемед 15 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 15 mg арипипразол (*aripiprazole*).

Експлемед 30 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 30 mg арипипразол (*aripiprazole*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Експлемед 10 mg таблетки
Бели до почти бели, кръгли, изпъкнали таблетки, без мирис или почти без мирис, със стилизирано „Е“ и код „562“ от едната страна и гладки от другата страна. Диаметърът на таблетката е около 7 mm.

Експлемед 15 mg таблетки
Бели до почти бели, кръгли, плоски таблетки, със скосени ръбове, без мирис или почти без мирис, със стилизирано „Е“ и код „563“ от едната страна и гладки от другата страна. Диаметърът на таблетката е около 9 mm.

Експлемед 30 mg таблетки
Бели до почти бели, кръгли, изпъкнали таблетки, без мирис или почти без мирис, със стилизирано „Е“ и код „564“ от едната страна и гладки от другата страна. Диаметърът на таблетката е около 11 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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



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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Шизофрения: препоръчителната начална доза Експлемед е 10 mg/дневно или 15 mg/дневно, с поддържаща доза от 15 mg/дневно, прилагана веднъж дневно, независимо от храненето. Експлемед е ефективен при доза, варираща от 10 mg/дневно до 30 mg/дневно. Не е наблюдавана повишена ефективност при дози по-високи от препоръчваната дневна доза от 15 mg, въпреки че при отделни пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I: препоръчителната начална доза Експлемед е 15 mg, прилагана веднъж дневно, независимо от храненето, като монотерапия или комбинирана терапия (вж. т. 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 биполарно 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 15 години и повече: препоръчителната доза Експлемед е 10 mg/дневно, прилагана веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението започва с доза от 2 mg в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 допълнителни дни (тъй като това не е възможно с използването на Експлемед таблетки, за тази цел трябва да се използва друго лекарство, съдържащо арипипразол) за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. Когато е необходимо, последващо увеличение на дозите трябва да се прилага на стъпки от 5 mg, без да се превишава максималната дневна доза от 30 mg (тъй като това не е възможно с използването на Експлемед таблетки, за тази цел трябва да се използва друго лекарство, съдържащо арипипразол) (вж. т. 5.1).

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

Експлемед не се препоръчва при пациенти с шизофрения на възраст под 15 години, поради недостатъчно данни за безопасността и ефикасността (вж. точки 4.8 и 5.1).

Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при юноши на 13 години и повече: препоръчителната доза Експлемед е 10 mg/дневно, прилагана веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението трябва да започне с 2 mg в продължение на 2 дни, титрира се до 5 mg за още 2 допълнителни дни (тъй като това не е възможно с използването на Експлемед таблетки, за тази цел трябва да се използва друго лекарство, съдържащо арипипразол) за достигане на 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 повишаване на ефикасността при



дозы 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, умора и увеличаване на телото (вж. т. 4.8). Поради това, дози по-високи от 10 mg/дневно трябва да се прилагат само в изключителни случаи и при стриктно клинично наблюдение (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Съществува повишен риск от нежелани лекарствени реакции свързани с арипипразол при по-младите пациенти. Поради това, Експлемед не се препоръчва за употреба при пациенти под 13-годишна възраст (вж. точки 4.8 и 5.1).

Експлемед не се предлага във всички фармацевтични форми и концентрации, необходими за педиатричната популация, особено при индикация за шизофрения. Експлемед не е подходящ за започване на терапия, увеличаване на дозата или корекция, ако децата се нуждаят от дози, по-ниски от 10 mg.

За тези дози, особено за започване, увеличаване или коригиране на дозите, трябва да се използват други лекарствени продукти, съдържащи арипипразол.

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

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 данни до момента са описани в т. 5.1, но не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката.

Специални популации

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Старческа възраст

Не е установена безопасността и ефикасността на Експлемед за лечение на шизофрения или манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при пациенти на 65 години и повече. 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. т. 4.4).

Пол

Не се налага промяна на дозата при пациенти от женски пол в сравнение с тези от мъжки пол (вж. т. 5.2).

Пушене

Имайки предвид метаболитния път на арипипразол, не се налага промяна на дозата при пушачи (вж. т. 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 оттеглянето на инхибиторите на CYP3A4 или CYP2D6 от комбинираното лечение, дозата на арипипразол трябва да се повиши (вж. т. 4.5).

При едновременно приложение на арипипразол със силни индуктори на CYP3A4, дозата на арипипразол трябва да се повиши. При оттеглянето на лечението с индуктори на CYP3A4 от



комбинираното лечение, дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчвана доза (вж. т. 4.5).

Експлемед не се предлага във всички фармацевтични форми и концентрации, необходими за пациенти с тежко чернодробно увреждане, за възрастни хора или в случай на корекция на дозата поради взаимодействия, ако трябва да се обмисли по-ниска доза от 10 mg за започване на лечението или по време на самото лечение. За тези дози трябва да се използват други лекарствени продукти, съдържащи арипипразол.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 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. През този период пациентите трябва да бъдат под постоянно наблюдение.

Суицидност

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психотичните 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. т. 4.8). Лечението с антипсихотици трябва да се съпътства с наблюдение на високо-рисковите пациенти.

Сърдечно-съдови нарушения

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

Съобщени са случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при пациенти, приемащи антипсихотични лекарствени продукти. Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици 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 сравнима с плацебо. Арипипразол трябва да се използва внимателно при пациенти с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала (вж. т. 4.8).

Тардивна дискинезия

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

Други екстрапирамидни симптоми



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

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

НМС е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързан с антипсихотици. При клинични проучвания са докладвани редки случаи на НМС по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на НМС 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. Има съобщения също така обаче и за повишени стойности на креатин фосфокиназа и рабдомиолиза, не непременно във връзка с НМС. Ако пациент развие признаци или симптоми, характерни за НМС, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични признаци на НМС, приемът на всички антипсихотици, включително арипипразол, трябва да се преустанови.

Гърчове

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

Възрастни пациенти с психоза, свързана с деменция

Повишена смъртност

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

Мозъчно-съдови нежелани реакции

В същите проучвания се съобщава за мозъчно-съдови нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), включително и фатални инциденти (средна възраст: 84 години; диапазон: от 78 до 88 години). Общо при 1,3% от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за мозъчно-съдови 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 при мозъчно-съдовите реакции при пациенти лекувани с арипипразол (вж. т. 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 хиперосмоларна кома или смърт, при пациенти лекувани с атипични антипсихотици, включително арипипразол. Рисковите фактори, които могат да доведат пациентите до тежки усложнения, включват затлъстяване и фамилна анамнеза за диабет. В клинични проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет) или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни рискови данни за свързани с хипергликемията нежелани реакции при пациентите лекувани с арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и арипипразол, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост).



като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се контролира, поради опасност от влошаване на глюкозния контрол (вж. т. 4.8).

Свръхчувствителност

При арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. т. 4.8).

Увеличаване на теглото

Увеличаването на теглото се наблюдава често при болни от шизофрения и биполярна мания поради съпътстващи заболявания, използване на антипсихотици, за които се знае, че водят до увеличено тегло, нездравословен начин на живот, като може да се стигне до тежки усложнения. За увеличаване на теглото се съобщава в пост-маркетинговия период при пациенти, на които е предписан арипипразол. Ако има такива случаи, те са обикновено при пациенти със значителни рискови фактори, например анамнеза за диабет, нарушения на щитовидната жлеза или аденом на хипофизата. В клинични изпитвания няма данни, че арипипразол предизвиква клинично значимо увеличаване на теглото при възрастни (вж. т. 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. т. 4.8).

Дисфагия

Езофагеална неподвижност и аспирация се свързват с употребата на антипсихотици, включително и с арипипразол. Арипипразол трябва да се използват внимателно при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Патологично влечение към хазарта и други разстройства в контрола на импулсите

Пациентите могат да изпитват повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможност за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Другите съобщени влечения включват: повишени сексуално желание, компулсивно пазаруване, преяждане или компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Важно е лекарите, предписващи лекарството, да разпитват пациентите или техните обгрижващи лица специално за развитието на ново или повишено влечение към хазарт, сексуални желания, компулсивно пазаруване, преяждане или компулсивно преяждане, или други влечения по време на лечението с арипипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на разстройства в контрола на импулсите, могат да са свързани с основното заболяване; въпреки това, в някои случаи се съобщава за прекратяване на влеченията при намаляване 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 намаляване на дозата или спиране на лекарството, ако пациентът развие подобни влечения, докато приема арипипразол (вж. т. 4.8).

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

Въпреки че биполярното разстройство тип I и ADHD често са съпътстващи състояния, има много ограничени данни за едновременното приложение на арипипразол и стимуланти; поради това, тези лекарствени продукти трябва да се прилагат с особено внимание, когато са в комбинация.

Падания

Арипипразол може да причини сънливост, ортостатична хипотония, двигателна и сетивна нестабилност, което може да доведе до падане. Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с по-висок риск, както и да се обмисли по-ниска начална доза (напр. при пациенти в старческа възраст или с физическа слабост; вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Поради своя алфа1-адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти.

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо повишено 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 седация (вж. т. 4.8).

Необходимо е повишено внимание, когато арипипразол се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват удължаване на QT-интервала или електролитен дисбаланс.

Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху арипипразол

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

Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимите CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Следователно, 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 C_{max} остава непроменена. AUC и C_{max} на дехидро-арипипразол, активния му метаболит, намаляват съответно с 32% и 47%. При едновременно приложение на арипипразол с хинидин, дозата на арипипразол трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други 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 дехидро-арипипразол 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, потенциалните ползи трябва да превишават потенциалните рискове за пациента. При едновременна употреба на кетоконазол и арипипразол, дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина, спрямо предписаната 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. т. 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 (напр. есциталопрам) се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на плазмените концентрации на арипипразол.

Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори

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



При едновременна употреба на арипипразол и карбамазепин, дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при съпътстващата употреба 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 препоръчителната доза.

Валпроат и литий

При едновременна 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 прилагат с арипипразол.

Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания, дози от 10 mg/дневно до 30 mg/дневно арипипразол, не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). В допълнение, арипипразол и дехидро-арипипразол не са показали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медириания метаболизъм *in vitro*. Поради това, слабо вероятно е арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медирирани от тези ензими.

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

Серотонинов синдром

Съобщавани са случаи на серотонинов синдром при пациенти, приемащи арипипразол, като е възможна поява на признаци и симптоми, свързани с това състояние, особено при едновременно приемане на серотонинергични лекарствени продукти, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SSRI/SNRI) или такива, за които е известно, че повишават концентрацията на арипипразол (вж. т. 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 поява на токсичност (вж. т. 5.3). Пациентите трябва да бъдат съветвани да уведомят лекуващия лекар в случай на поява на бременност или ако планират такава по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчните данни за безопасност при хора и резултатите получени от репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза ясно оправдава потенциалния риск за плода.

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

Кърмене

Арипипразол/метаболитите 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 кърменето за 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. т. 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции в плацебо контролирани проучвания са били 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.

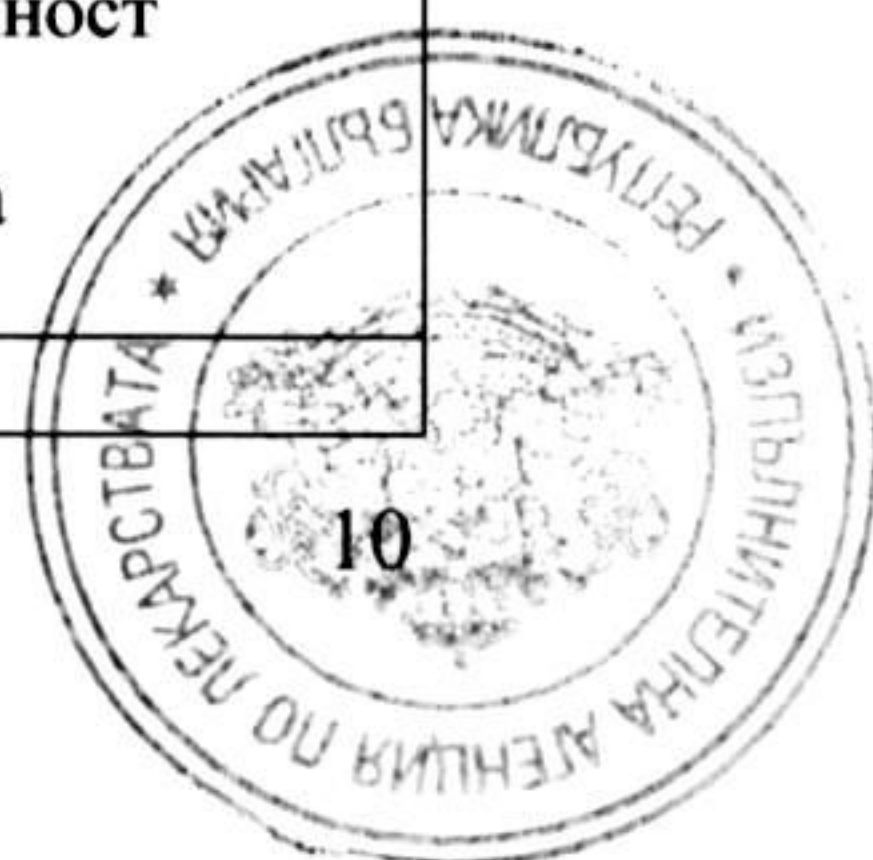
Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).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

	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Алергична реакция (напр. анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, алергичен пруритус или уртикария)
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия Понижени нива на пролактин в кръвта	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия
Психични нарушения	Безсъние Тревожност	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и



	Безпокойство		извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Патологично влечение към хазарт Разстройства в контрола на импулсите Преяждане Компулсивно 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 (НМС) Припадъци grand mal Серотонинов синдром Нарушение на говора
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Диплопия Фотофобия	Окулогирична криза
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Внезапна смърт необясним Torsades de pointes Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазм Орофарингеален спазъм
Стомашно-чревни нарушения	Запек Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане		Панкреатит Дисфагия Диария Кореман дискомфорт Стомашен дискомфорт
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница
Нарушения на			Обрив



кожата и подкожната тъкан			Реакция на фоточувствителност Алоpecia Хиперхидроза Лекарствена Реакция с Еозинофилия и Системни Симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инконтиненция на урина Задържане на урина
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			Синдром на отнемане при новородени (вж. точка 4.6)
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора		Нарушения в терморегулацията (напр. хипотермия, пирексия) Болка в гърдите Периферен оток
Изследвания			Намаляване на теглото Увеличаване на теглото Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) Повишена аспартат аминотрансфераза (AST) Повишена гама глутамил трансфераза (GGT) Повишена алкална фосфатаза Удължаване на QT интервала Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флуктуация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа



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, включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с халоперидол (57,3%). При продължително, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване, честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е 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 14,8% и съответно 15,1% при пациентите на лечение с оланзапин.

Манийни епизоди на биполарно разстройство тип I: при 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 е 18,2% при пациентите на лечение с арипипразол и 15,7% при пациентите от групата на плацебо.

Акатизия

При 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 6,2% при лекуваните с арипипразол и 3,0% при групата на плацебо.

Дистония

Реакция, свързана с лекарствения клас: симптомите на дистония, удължени абнормни контракции на мускулни групи, могат да се появят при чувствителни индивиди по време на първите няколко дни на лечение. Симптомите на дистония включват спазъм на вратните мускули, понякога прогресиращ до стягане в гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да се появят и при ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежки при по-мощните и при прилаганите в по-високи дози 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 в постмаркетинговия период, при използване на арипипразол се наблюдава както увеличение, така и намаление на серумния пролактин, в сравнение с изходното ниво (вж. т. 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. т. 5.1.), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно, е наблюдавано при 3,5% от пациентите на лечение с арипипразол, в сравнение 2,0% от пациентите на плацебо.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на 15 години и повече

В краткосрочно клинично плацебо-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 ($\geq 1/10$), и сухота в устата, повишен апетит и ортостатична хипотония са докладвани често ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Профилът на безопасност в 26-седмично, отворено разширено проучване е подобен на профила на безопасност на краткосрочно, плацебо-контролирано проучване. Профилът на безопасност в дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е също сходен, с изключение на следните реакции, които се съобщават по-често, отколкото при педиатрични пациенти, приемащи плацебо: често се съобщава за намаляване на теглото, повишаване на инсулина в кръвта, аритмия и левкопения ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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 ng/ml) и от мъжки пол (< 2 ng/ml) са 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 ng/ml) и мъжете (< 2 ng/ml) са съответно 25,6% и 45,0%.

В две дългосрочно проучвания при юноши (от 13 до 17 години) с шизофрения и пациенти с биполарно разстройство, лекувани с арипипразол, честотата на ниски серумни нива на пролактин при жени (< 3 ng/ml) и мъже (< 2 ng/ml) е съответно 37,0% и 59,4%.

Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при юноши на 13 години и повече
Честотата и типа на нежеланите лекарствени реакции при юноши с биполарно разстройство тип I са подобни на тези при възрастни, с изключение на следните реакции: много чести ($\geq 1/10$) сомнолентност (23,0%), екстрапирамидно нарушение (18,4%), акатизия (16,0%) и умора (11,8%); и чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$) болка в горната абдоминална област, ускоряване на сърдечната честота, повишаване на теглото, повишен апетит, мускулно потръпване и дискинезия.

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

Средните промени в телесното тегло при юноши с биполарно 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 биполарно разстройство, отколкото при пациенти с шизофрения.

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

Патологично влечение към хазарт и други разстройства в контрола на импулсите
Възможна е поява на патологично влечение към хазарт, хиперсексуалност, компулсивно пазаруване и преяждане или компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. т. 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/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Признаци и симптоми

При клинични проучвания и от пост-маркетинговия 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 1260 mg, не е довело до фатални последици. Наблюдаваните симптоми и признаци, с потенциално клинично значение включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. В допълнение, има съобщения за инцидентно предозиране само с арипипразол (достигащо до 195 mg) при деца без фатални последици. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка, включват безсъние, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

Лечение на 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 употреба на няколко лекарствени средства. Поради това 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 един час след приема на арипипразол, намалява C_{max} на арипипразол с около 41% и AUC с около 51%, което предполага възможност за лечение на предозирането с активен въглен.

Хемодиализа

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX12

Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполарно разстройство тип I се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите D₂ и серотониновите 5HT_{1A} рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите 5HT_{2A} 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 5HT_{1A} и 5HT_{2A} рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D₄, серотониновите 5HT_{2C} и 5HT₇, алфа-1 адренергичните и H₁ хистаминовите рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане на серотонин и незначителен афинитет към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотониновите подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол. Дози арипипразол вариращи от 0,5 mg до 30 mg, прилагани веднъж дневно на 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 1228 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.

Арипипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрене при продължително лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При сравнително проучване с халоперидол, броят 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 крайни точки, включително PANSS и Скала за оценка на депресията на Монтгомъри – Асберг (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) показват значително подобрене спрямо халоперидол.

При 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизиранни пациенти 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. При 26-седмично, двойно-сляпо, международно, сравнително проучване с оланзапин 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 (напр. 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 продължителност на ефекта е 34 дни.

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

Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I

В две 3-седмични, плацебо-контролирани изпитвания на монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно тип I с арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на манийните симптоми за 3 седмици. Тези изпитвания са включвали пациенти с или без психотични симптоми и с 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 разстройство тип I, 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 биполарно разстройство тип I, с или без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект сравним с литий или халоперидол, на 12-та седмица. Арипипразол е показал и достигане на симптоматична ремисия на манията на 12-та седмица при част от пациентите, сравнима с тази при литий и халоперидол.

В едно 6-седмично, плацебо-контролирано проучване при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, с или без психотични симптоми, които частично не се повлияват от монотерапия с литий или валпроат при терапевтични серумни нива за 2 седмици, добавянето на арипипразол като адювантно лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на 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 мания, но не е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на рецидиви на депресия.

При едно 52-седмично, плацебо-контролирано проучване, при пациенти с биполарно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, които са достигнали стабилна ремисия (Скала на Йънг за оценка на мания = Young Mania Rating Scale [Y-MRS] и MADRS с общи резултати ≤ 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 биполарен рецидив (коефициент на риск 0,54) 65% понижен риск при превенция на рецидив на мания (коефициент на риск 0,35) спрямо добавеното плацебо, но не е показал превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо в измерителя на вторичния резултат, според Скала Общо клинично впечатление - Биполарно разстройство (Clinical Global Impression - Bipolar version CGI-BP)) за тежест на заболяването (SOI; оценка на манията). В това проучване, избраните от изследователите пациенти са на отворена монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са стабилизиращи за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението. Стабилизираните пациенти след това са рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнозаслепени арипипразол или плацебо. Четири подгрупи със стабилизатори на настроението са 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% при арипипразол + валпроат сравнени с 45% при плацебо + литий и 19% при 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 подобрене 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 рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност от 60 до 89 седмици при юноши ($n=146$; възраст от 13 до 17 години) с шизофрения е отчетена статистически значима разлика в честотата на рецидив на психотични симптоми между групата на арипипразол (19,39%) и тази на плацебо (37,50%). Точковата оценка на коефициента на риск (HR) е 0,461 (95% доверителен интервал, от 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 и отразява по-малкия брой пациенти в тази група (арипипразол, $n=29$; плацебо, $n=12$), а доверителният интервал за тази оценка (вариращ от 0,51 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ият доверителен интервал за HR в по-възрастната подгрупа (арипипразол, $n=69$; плацебо, $n=36$) е от 0,242 до 0,879 и следователно може да се направи извод за ефект от лечението при по-възрастните пациенти.

Манийни епизоди при деца и юноши с биполарно 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 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders = Диагностичен и статистически наръчник на психичните разстройства) за биполарно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди с или без психотична компонента и са имали Y-MRS резултат ≥ 20 при изходните нива. Сред пациентите включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациенти са имали съпътстваща диагноза ADHD.

Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12-та седмица по Y-MRS общ резултат. В последващ анализ, 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. т. 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 (от 2 mg/дневно до 15 mg/дневно) и едно с фиксирана доза (5 mg/дневно, 10 mg/дневно, или 15 mg/дневно)] и едно 52-седмично отворено проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с доза 2 mg/дневно, увеличена до 5 mg/дневно след една седмица и увеличавана с по 5 mg/дневно всяка седмица до достигане на таргетната доза. Повече от 75% от пациентите са под 13-годишна възраст. Арипипразол е показал статистически значима по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо по подskalата за раздразнителност Aberrant Behaviour Checklist. Въпреки това, клиничната значимост на тези открития все още не е установена. Профилът на безопасност включва увеличаване на теглото и промени в нивата на пролактин. Продължителността на 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 ng/ml) и индивиди от мъжки пол (<2 ng/ml) при пациентите, 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 (от 2 mg/дневно до 15 mg/дневно), част от пациентите със стабилни показатели са останали на арипипразол, а останалите са преминали на плацебо за още 16 седмици. Честотата на рецидивите по Kaplan-Meier на 16-та 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 седмици) 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. т. 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 планова група за лечение с фиксирана доза въз основа на теглото и дозов диапазон от 5 mg/дневно до 20 mg/дневно при стартова доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17-годишна възраст и показват средна оценка 30 по показателите за обща оценка на тикове по Йелската скала за обща тежест на тикове (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS)) при начално ниво. Арипипразол показва подобрене от 13,35 на показателите по скалата TTS-YGTSS спрямо началното ниво до 8-та седмица за групата на ниска доза (5 mg или 10 mg) и 16,94 за групата на висока доза (10 mg или 20 mg), в сравнение с подобрене от 7,09 при групата на плацебо.

Ефикасността на арипипразол при педиатрични пациенти със синдром на Турет (арипипразол: n=32, плацебо: n=29) е оценена при гъвкав дозов диапазон от 2 mg/дневно до 20 mg/дневно 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 средна оценка 29 по TTS-YGTSS при изходно ниво. Групата на арипипразол показва подобрене от 14,97 по TTS-YGTSS спрямо изходното ниво до 10-та седмица в сравнение с подобрене от 9,62 в групата на плацебо.

И в двете краткосрочни изпитвания, клиничната значимост на получените данни за ефикасността не е установена, вземайки предвид степента на лечебния ефект в сравнение с големия плацебо ефект и неясните ефекти относно психо-социалното функциониране. Липсват дългосрочни данни по отношение на ефикасността и безопасността на арипипразол при това променливо разстройство.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с арипипразол в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполарно афективно разстройство (вж. т. 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 пре-системен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност при таблетната форма е 87%. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

Разпределение

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

Биотрансформация

Арипипразол се метаболизира активно в черния дроб, чрез три биотрансформационни пътя: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. Въз основа на *in vitro* проучвания, ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е лекарствен продукт, наполовина разпределящ се предимно в системната циркулация. При стационарно



състояние, дехидро-арипипразол, който е активен метаболит, представлява около 40% от AUC на арипипразол в плазмата.

Елиминиране

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

Общият 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 на 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

Пациенти в старческа възраст

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

Пол

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

Пушене

Популационната фармакокинетична оценка не е установила клинично значими свързани расата или пушенето различия 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 класове A, B, и C) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но в проучването са 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 не показват никакъв специфичен отрицателен ефект при човека на базата на конвенционални проучвания върху фармакологията на безопасността, токсичността при многократното приложение, генотоксичността, канцерогенността, 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: дозозависима адренкортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на клетки) при плъхове, при 104-седмично приложение на дози от 20 mg/kg /дневно до 60 mg/kg /дневно (3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо средна стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчителната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципиране на сулфатните конюгати на хидроксилираните метаболити на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 mg/kg /дневно 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 хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg дневно, не са повече от 6% от концентрациите установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване 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 реакции, засягащи растежа.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано царевично нишесте
Силициев диоксид, безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Експлемед 30 mg таблетки

2×14, 4×14 или 6×14 таблетки в ОРА/Алуминий/PVC//Алуминиев блистер в сгъваема картонена кутия с листовка за потребителя.

Експлемед 10 mg таблетки

Експлемед 15 mg таблетки

1×14, 2×14, 4×14 или 6×14 таблетки в ОРА/Алуминий/PVC//Алуминиев блистер в сгъваема картонена кутия с листовка за потребителя.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Експлемед 10 mg таблетки: Рег.№: 20150244

Експлемед 15 mg таблетки: Рег.№: 20150245

Експлемед 30 mg таблетки: Рег.№: 20150246

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

Дата на първо разрешаване: 16.07.2015 г.

Дата на последно подновяване: 19.10.2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2024 г.

