

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ариспа 10 mg таблетки
Ариспа 15 mg таблетки
Ариспа 30 mg таблетки

Arisppa 10 mg tablets
Arisppa 15 mg tablets
Arisppa 30 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150085 / 87/8
Разрешение №	62788-90, 21-06-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ариспа 10 mg таблетки

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

Ариспа 15 mg таблетки

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

Ариспа 30 mg таблетки

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

Помощно вещество с известно действие:

Ариспа 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 60 mg лактоза.

Ариспа 15 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 89,83 mg лактоза.

Ариспа 30 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 180,01 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Ариспа 10 mg таблетки:

Светло розови, правоъгълни таблетки с възможни тъмни и светли петънца и с релефно обозначение A10 на едната страна (дължина: 8 mm, ширина: 4,5 mm, дебелина: 2,1–3,1 mm).

Ариспа 15 mg таблетки:

Светло жълти до кафеникаво-жълти кръгли двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове и с възможни тъмни и светли петънца и с релефно обозначение A15 на едната страна (диаметър: 7,5 mm, дебелина: 2,5–3,7 mm).

Ариспа 30 mg таблетки:

Светло розови, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове и с възможни тъмни и светли петънца и с релефно обозначение A30 на едната страна (диаметър: 9 mm, дебелина: 3,9–5,3 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ



4.1 Терапевтични показания

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

Ариспа 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. точка 5.1)

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

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

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

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

Предотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при 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 и над 15 години: препоръчваната доза на Ариспа е 10 mg/ден, приложена веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението започва с доза от 2 mg (с Ариспа перорален разтвор 1 mg/ml) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. При необходимост, последващо увеличение на дозите, трябва да се направи със стъпки от 5 mg, без да се надвишава максималната дневна доза от 30 mg (вж. т 5.1).

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

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

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



Правилното дозиране при юноши в началото на лечението (2 mg/ден за 2 дни и 5 mg/ден за 2 допълнителни дни или увеличения от 5 mg) не може да бъде постигнато с Ариспа таблетки. Подходяща лекарствена форма (например 1 mg/ml разтвор) на Ариспа не е налична. Трябва да бъде използван алтернативен продукт със същото активно вещество.

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

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

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

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

Специални популации

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст

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

Пол

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

Пушене

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

Адаптиране на дозата поради взаимодействия

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



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

Начин на приложение

Ариспа е за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Суицидност

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психическите заболявания и афективните разстройства и в някои случаи за него се съобщава скоро след започване или след смяна на лечението с антипсихотици, включително и с арипипразол (вж. точка 4.8). Терапията с антипсихотици трябва да се съпътства с наблюдение на високо-рисковите пациенти.

Сърдечносъдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечносъдово заболяване (прекаран инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване, условия, които биха довели до предразположение към хипотония (обезводняване, хиповолемия и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или към хипертония, в това число ускорена или злокачествена. Съобщени са случаи на венозен тромбемболизъм (ВТЕ) при пациенти, приемащи антипсихотични лекарствени продукти. Тъй като при тези пациенти често се наблюдават придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори следва да бъдат идентифицирани преди и по време на терапията с арипипразол и да се предприемат превантивни мерки.

Удължаване на QT

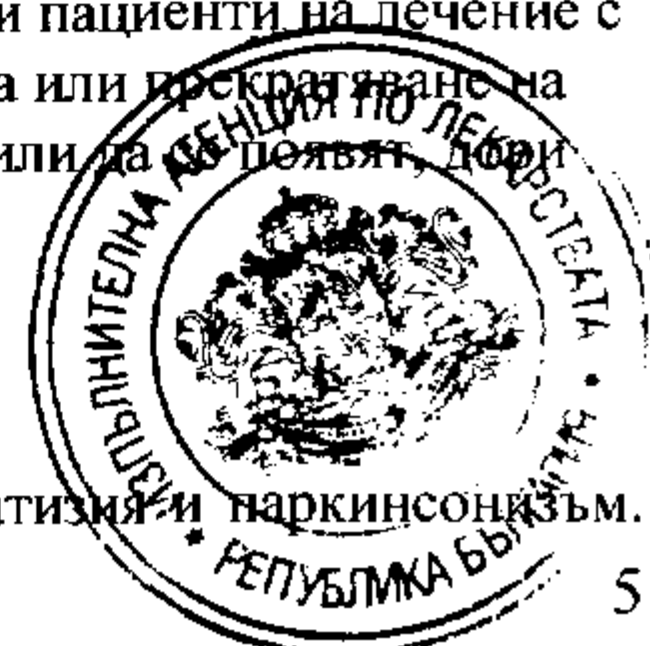
При клинични изпитвания на арипипразол, честотата на QT удължаване е било сравнимо с плацебо. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилна история на QT удължаване (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

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

Други екстрапирамидни симптоми

В клинични проучвания на арипипразол при деца са наблюдавани акатизия и паркинсонизъм.



При появата на признаци и симптоми на други EPS при пациенти приемащи арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата и внимателно клинично наблюдение.

Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързан с антипсихотици. При клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (промени в пулса и кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Съобщава се също така, обаче, и за повишени стойности на креатин фосфокиназа и рабдомиолиза, не непременно във връзка с NMS. Ако пациент развие признаци или симптоми, характерни за NMS, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични признаци на NMS, 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. Ето защо, арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, прекарвали в миналото епизоди на гърчове или състояния, свързани с гърчове (вж. точка 4.8).

Възрастни пациенти с психоза свързана с деменция

Повишена смъртност

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

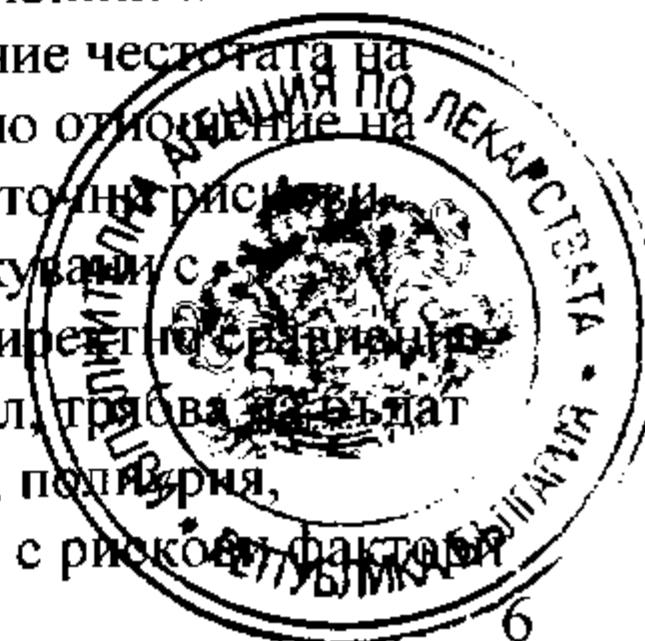
Церебро-васкуларни нежелани реакции

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

Арипипразол не е показан за лечение на пациенти с психоза, свързана с 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 антипсихотици, включително арипипразол. Рисковите фактори, които могат да доведат пациентите до тежки усложнения, включват затлъстяване и предишни заболявания от диабет в семейството. В клинични проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет) или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни рискови данни за свързани с хипергликемията нежелани реакции при пациентите лекувани с арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и арипипразол, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рисков фактори



за захарен диабет трябва редовно да се контролира, поради опасност от влошаване на глюкозния контрол (вж. точка 4.8).

Свръхчувствителност

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

Увеличаване на теглото

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

Дисфагия

Езофагеална неподвижност и аспирация се свързват с употреба на антипсихотици, включително и на арипипразол. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Патологично влечение към хазарта и други разстройства в контрола на импулсите

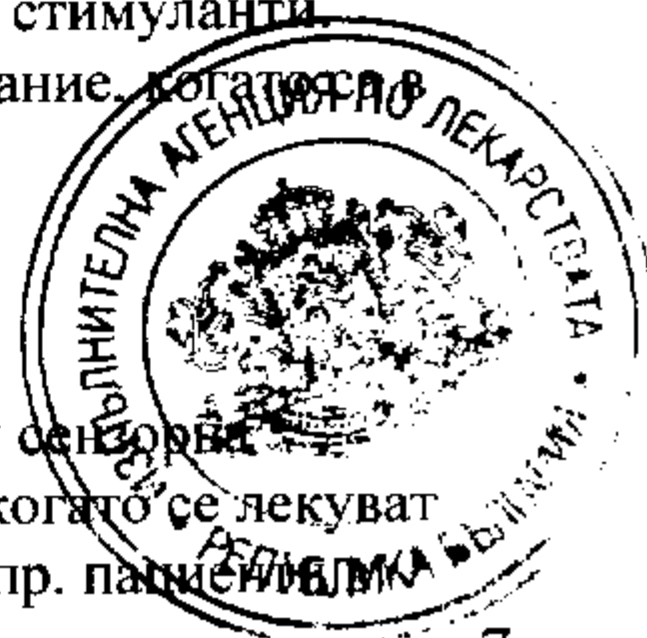
Пациентите могат да изпитват повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможността за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Другите съобщени влечения включват: повишени сексуални желания, компулсивно пазаруване, преяждане или компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Важно е лекарите, предписващи лекарството да разпитват пациентите или техните болногледачи 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. точка 4.8).

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

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

Падане

Арипипразол може да причини сънливост, постурална хипотония, моторна и сензорна нестабилност, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, когато се лекуват пациенти с по-висок риск, и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (напр. пациенти с



старческа възраст или изтощени пациенти; вж. точка 4.2).

Ариспа таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, обща лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо 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 седиране (вж. точка 4.8).

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

Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху арипипразол

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

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

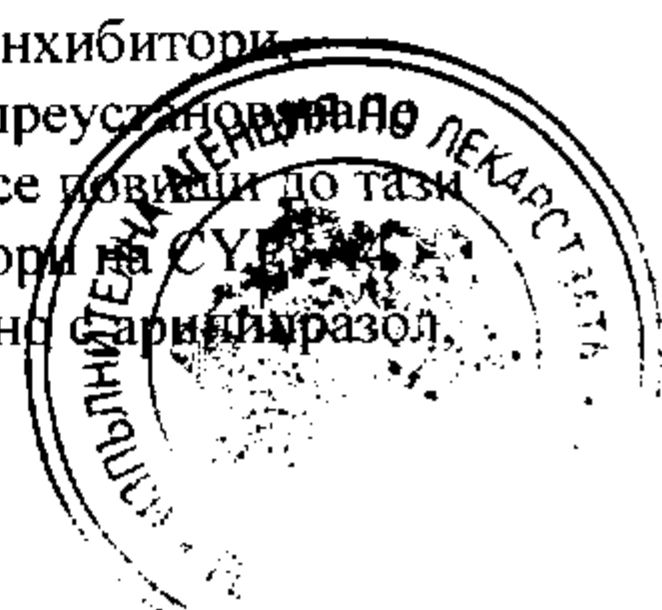
Хинидин и други мощни CYP2D6 инхибитори

В клинично проучване при здрави доброволци, силният инхибитор на CYP2D6 (хинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107 %, докато стойността на C_{max} остава непроменена. AUC и C_{max} на дехидро арипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32 % и 47 %. При едновременното приложение на арипипразол с квинидин, 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, трябва да се направи оценка на съотношението полза/риск за пациента. При едновременна употреба на кетоконазол и арипипразол, дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина, спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата (вж. точка 4.2). При преустановяване на 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 концентрациите 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 били по-ниски със съответно 68 % и 73 %, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол (30 mg). Подобно на това, геометричните средни на C_{max} и AUC на дехидро- арипипразол, след едновременно приложение с карбамазепин са били по-ниски съответно с 69 % и 71 %, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол.

При едновременната употреба на арипипразол и карбамазепин, дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при 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 обичайно прилагана доза.

Валпроат и литий

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол, не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато валпроат или литий се употребяват с арипипразол.

Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

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

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

Серотонинов синдром

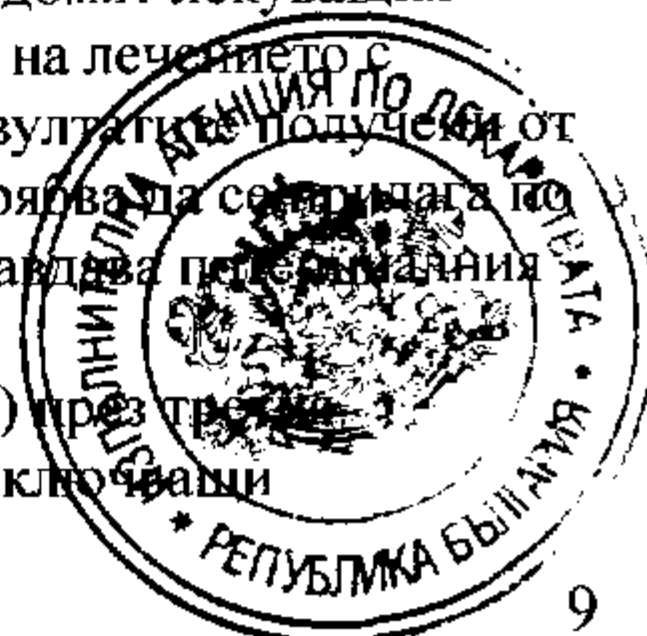
Съобщавани са случаи на серотонинов синдром при пациенти, приемащи арипипразол, като е възможна поява на признаци и симптоми, свързани с това състояние, особено при едновременно приемане на серотонинергични лекарствени продукти, като например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/селективни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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

При новородени, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи



екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случай на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точка 4.8).

Кърмене

Арипипразол/метаболитите на арипипразол се отделят в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/преустанови терапия с арипипразол, като се вземат предвид ползата от 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 работата с машини в резултат на потенциалните ефекти върху нервната система и зрението като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение, диплопия (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

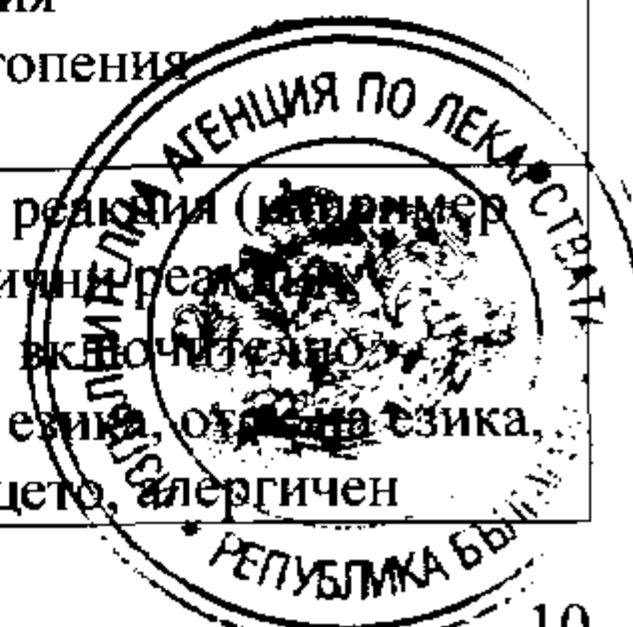
Нежелани реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите 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-органични класове и честота: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени след пускане на пазара, не може да се определи, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Затова, честотата на тези нежелани реакции е квалифицирано като "с неизвестна честота".

	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително гълтане на езика, оток на езика, оток на лицето, алергичен



	Чести	Нечести	С неизвестна честота
			сърбеж или уртикария)
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия Понижен пролактин в кръвта	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатриемия Анорексия
Психиатрични нарушения	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия, Повишена сексуалност	Опит за самоубийство, мисли за самоубийство и самоубийство (вж. точка 4.4) Патологична склонност към хазарт Разстройство в контрола на импулсите Преяждане Компулсивно пазаруване Пориомания Агресия Възбуда Нервност
Нарушения на нервната система	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седиране Сънливост Световъртеж	Късна дискинезия Дистония Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром Grand mal Серотонинов синдром Нарушение на говора
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Диплопия Фотофобия	Окулогирична криза
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Внезапна смърт по неизвестни причини Torsades de pointes Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Венозен тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Спазъм на фаринкса
Гастроинтестинални нарушения	Запек Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане		Панкреатитът Дисфагия Диария Коремна дистензия Стомашен дискомфорт



	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожните тъкани			Обрив Реакция на фоточувствителност Алоpecia Хиперхидроза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и на съединителната тъкан			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Уринарна инконтиненция Задържажа на урина
Бременност, следродилен период и перинатални състояния			Неонатален абстинентен синдром (вж. раздел 4.6)
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора		Нарушения на регулацията на температурата (напр. хипотермия, пирексия) Болка в гърдите Периферни отоци
Изследвания			Намаляване на теглото Увеличаване на теглото Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена алкална фосфатаза Удължен QT интервал Повишаване на стойностите на кръвната захар Повишаване на гликиран хемоглобин Колебания в кръвната захар Повишена креатинин Повишена креатинин 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 и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с халоперидол (57,3 %). При продължително, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване, честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 19 % и съответно 13,1 % при пациентите от групата на плацебо. В друго 26-седмично контролирано проучване, честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 14,8 % и съответно 15,1 % при пациентите на лечение с оланзапин.

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

Акатизия

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

Дистония

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

Пролактин

В клинични изпитвания за разрешеното(ите) показание(я) и в постмаркетинговия период, при арипипразол са наблюдавани както повишение, така и понижение на нивата на серумния пролактин в сравнение с изходното ниво (точка 5.1).

Лабораторни параметри

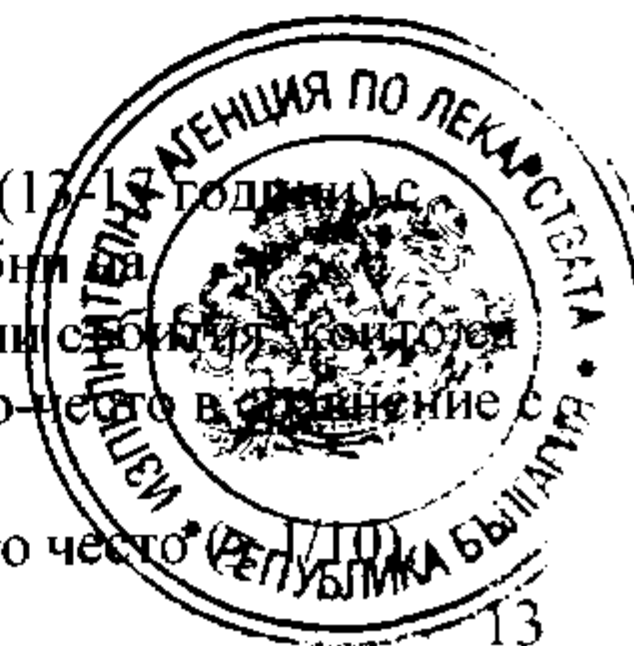
При сравнението на арипипразол и плацебо, по отношение на броя пациенти, при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните параметри (вж. точка 5.1.), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно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

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на и над 15 години

В краткосрочно клинично плацебо-контролирано проучване на 302 юноши (13-17 години) с шизофрения, честотата и вида на нежеланите лекарствени 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



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

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

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

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

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

Честотата и типа 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 абдоминална област, увеличение на сърдечната честота, увеличаване 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 (10 до 17 години) при експозиция до 30 седмици, честотата на ниски нива на пролактин в серума при индивиди от женски пол ($< 3 \text{ ng/ml}$) и индивиди от мъжки пол ($< 2 \text{ ng/ml}$) е била съответно 28,0 % и 53,3 %.

Патологично 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. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Признаци и симптоми

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

Наблюдаваните симптоми и признаци, с потенциално клинично значение включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. Освен това, има съобщения за инцидентно предозиране само с арипипразол (достигащо до 195 mg) при деца без фатални последици. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка, включват безсъние, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

Лечение при предозиране

Лечението при предозиране, трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и назначаването на симптоматично лечение. Трябва да се има предвид вероятността от употребата на няколко лекарствени средства. Ето защо, е необходим незабавен контрол на сърдечносъдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване на пациента до неговото пълно възстановяване.

Активен въглен (50 g), приложен до 1 час след приема на арипипразол, намалява 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

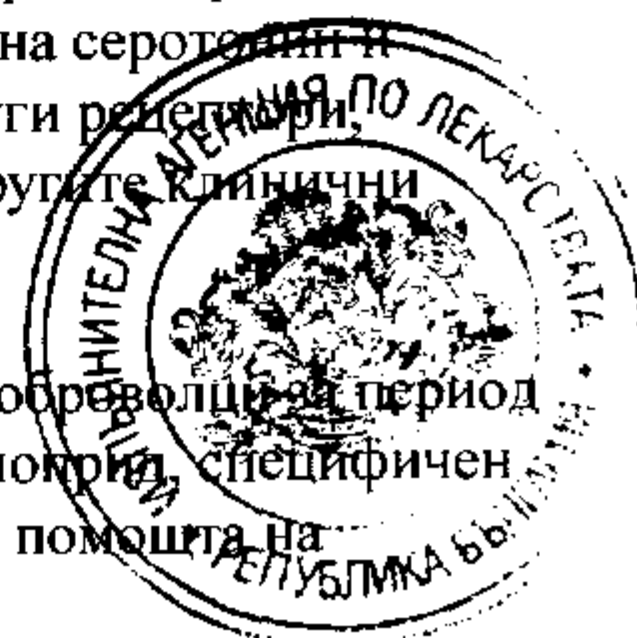
5.1 Фармакодинамични свойства

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 5-HT1A рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите 5-HT2A рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите D2 и D3, серотонинови 5-HT1A и 5-HT2A рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D4, серотониновите 5-HT2C и 5-HT7, алфа1-адренергичните и H1 хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол.

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



Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни

Шизофрения

В три краткотрайни (4 до 6 седмици) плацебо-контролирани проучвания включващи 1 228 възрастни пациента 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 критерии, включително PANSS и Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale показват значително подобрене спрямо халоперидол.

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

Увеличаване на теглото

в клинични проучвания, арипипразол не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойно-сляпо, мулти-национално, сравнително проучване с оланзапин при 314 възрастни пациента с шизофрения, в което увеличението на теглото е първична крайна точка, значително по-малко пациенти са имали най-малко 7 % увеличение на теглото, спрямо изходните стойности (например увеличение на теглото с най-малко 5,6 kg при средно изходно тегло ~80,5 kg) при групата на арипипразол (n = 18, или 13 % от оценените пациенти), в сравнение с оланзапин (n = 45, или 33 % от оценените пациенти).

Липидни параметри

при обобщен анализ на липидните параметри от плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни, няма данни, че арипипразол причинява клинично значими промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, липопротеините с висока плътност (HDL) и липопротеините с ниска плътност (LDL).

Пролактин

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

Случаите на 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

В две 3-седмични плацебо контролирани изпитвания на монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на манийните симптоми за 3 седмици. Тези изпитвания са включвали пациенти със или без психотични симптоми 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, контролирани с плацебо и активно вещество, изпитвания на монотерапия при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство, със или без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект сравним с литий или халоперидол, на 12-та седмица.

Арипипразол е показал и достигане на симптоматична ремисия на манията на 12-та седмица при част от пациентите, сравнима с тази при литий и халоперидол.

В едно 6-седмично плацебо контролирано проучване при пациенти с маниен или смесен епизод на 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 рецивите на депресия.

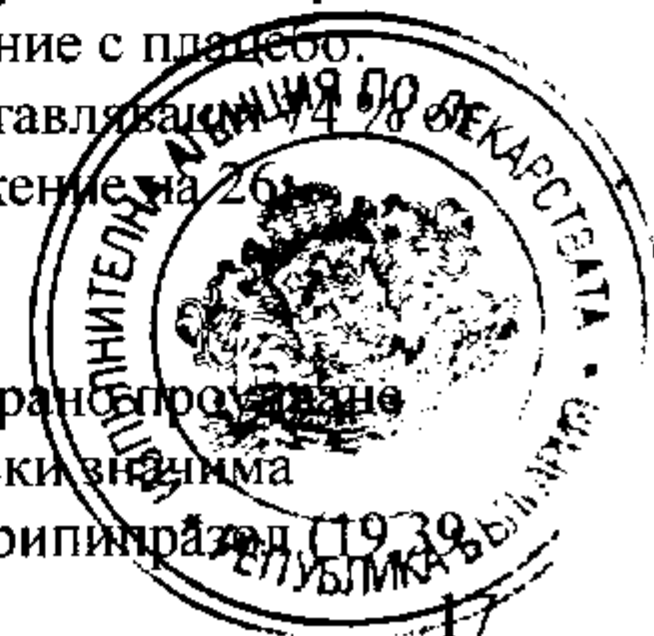
При едно 52-седмично плацебо контролирано проучване, при пациенти с биполарно афективно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, които са достигнали стабилна ремисия (скала на Young за оценка на мания [Y-MRS] и MADRS общ скор ≤ 12) на арипипразол (10 mg/дневно до 30 mg/дневно), добавен към литий или валпроат за 12 последователни седмици, добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо с 46 % понижен риск при превенция на биполарен рецидив (коефициент на риск 0,54) и 65 % понижен риск при превенция на рецидив на мания (коефициент на риск 0,35) спрямо добавеното плацебо, но не е показал превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо в измерителя на вторичния резултат, оценките по скалата „Глобално клинично впечатление – биполарна версия (CGI-BP) скор за тежест на заболяването (SOI; мания). В това проучване избраните от изследователите пациенти са били на отворена монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизиращи за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението. Стабилизираните пациенти след това са били рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнозаслепени арипипразол или плацебо. Четири подгрупи със стабилизатори на настроението са били оценени в рандомизираната фаза: арипипразол + литий; арипипразол + валпроат; плацебо + литий; плацебо + валпроат. Степените по Kaplan-Meier за рецидив на епизод на настроението за рамото с допълнителна терапия са били съответно 16 % за арипипразол + литий и 18 % за арипипразол + валпроат сравнени с 45 % за плацебо + литий и 19 % за плацебо + валпроат.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши

В 6-седмично плацебо контролирано клинично проучване включващо 302 юноши с шизофрения (13 до 17 години), с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се свързва със статистически значимо подобрение на психотичните симптоми, в сравнение с плацебо. В субанализ на популация на юноши на възраст между 15 и 17 години, представляващи цялата изследвана популация, поддържане на ефекта се наблюдава в продължение на 26 седмично отворено разширено проучване.

В едно 60- до 89-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при юноши (n = 146; възраст 13 до 17 години) с шизофрения има статистически значима разлика в честотата на рецидив на психотични симптоми между групата на арипипразол (19,39%) и групата на плацебо (39,72%).



%) и тази на плацебо (37,50 %). Точковата оценка на коефициента на риск (HR) е 0,461 (95 % доверителен интервал, 0,242 до 0,879) в цялата популация. В анализа на подгрупата точковата оценка на HR е 0,495 за пациентите на възраст от 13 до 14 години в сравнение с 0,454 за пациентите на възраст от 15 до 17 години. Въпреки това оценката на HR за по-младата възрастова (13 до 14 години) група не е точна, отразявайки по-малкия брой пациенти в тази група (арипипразол, n = 29; плацебо, n = 12), и доверителният интервал за тази оценка (вариращ от 0,151 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ия доверителен интервал за HR в по-възрастната подгрупа (арипипразол, n = 69; плацебо, n = 36) е от 0,242 до 0,879 и следователно може да се направи извод за ефект от лечението при по-възрастните пациенти.

Манийни епизоди при деца и юноши с биполарно разстройство тип I

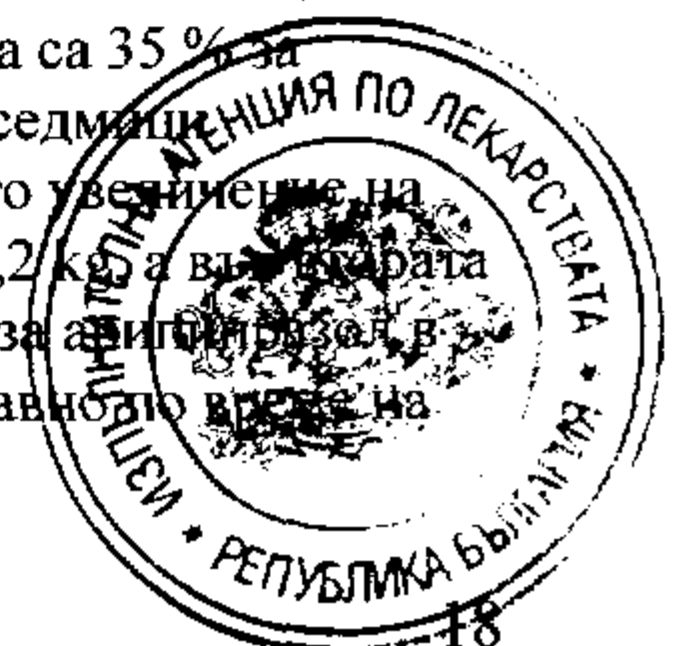
Арипипразол е изследван в 30 седмично, плацебо контролирано клинично проучване, включващо 296 деца и юноши (от 10 до 17 години), които са покривали критериите на DSM-IV (Диагностичен и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание) за биполарно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали Y-MRS резултат ≥ 20 при изходните нива. Сред пациентите включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието). Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12-та седмица по Y-MRS общ резултат. В последващ анализ, подобрението спрямо плацебо е по-изразено при пациенти със съпътстваща диагноза ADHD в сравнение с групата без ADHD, където няма разлика спрямо плацебо. Превенцията на рецидиви не е установена.

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

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

Арипипразол е проучван при пациенти на възраст от 6 до 17 години в две 8-седмични, плацебо-контролирани проучвания [едно с гъвкава доза (2 mg/ден до 15 mg дневно) и едно с фиксирана доза (5 mg/ден, 10 mg/ден или 15 mg/ден)] и едно 52-седмично отворено проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с доза 2 mg/ден, увеличена до 5 mg/ден след една седмица и увеличавана с по 5 mg/ден 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) в група на пациенти лекувани с арипипразол е съответно 27/46 (58,7 %) и 258/298 (86,6 %). В плацебо-контролирани проучвания, средното увеличение на теглото е 0,4 kg в групата на плацебо и 1,6 kg при арипипразол.

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



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

Ефикасността на арипипразол е проучена при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: $n = 99$, плацебо: $n = 44$) в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, използващо планова група за лечение с фиксирана доза въз основа на теглото и дозов диапазон от 5 mg/ден до 20 mg/ден при стартова доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и показват средна оценка 30 по показателите за обща оценка на тиковете по Йейлската скала за обща тежест на тиковете (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS) при началното ниво. Арипипразол показва подобрене от 13,35 на показателите по скалата TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 8 за групата на ниска доза (5 mg или 10 mg) и 16,94 за групата на висока доза (10 mg или 20 mg), в сравнение с подобрене от 7,09 при групата на плацебо.

Ефикасността на арипипразол при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: $n = 32$, плацебо: $n = 29$) е оценена също при гъвкав дозов диапазон от 2 mg до 20 mg на ден и стартова доза от 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в Южна Корея. Пациентите са на възраст от 6 до 18 години и показват средна оценка 29 по TTS-YGTSS при началното ниво. Групата на арипипразол показва подобрене от 14,97 по TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 10 в сравнение с подобрене от 9,62 в групата на плацебо.

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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с арипипразол в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполарно афективно разстройство (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

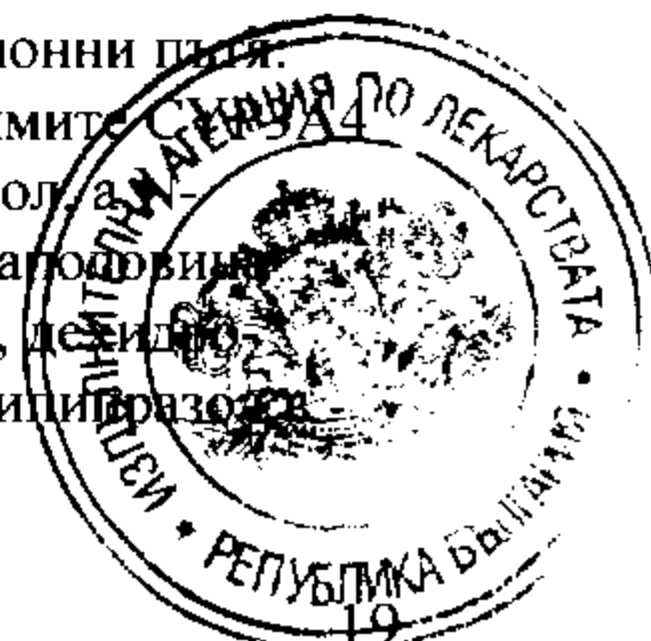
Арипипразол се абсорбира добре, като пикови плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 до 5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пре-системен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност при таблетната форма е 87 %. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

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. В *in vitro* проучвания, ензимите CYP2D6 и CYP3A4 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а CYP3A4 е отговорен за N-деалкилирането. Арипипразол е лекарствен продукт, наполовина разпределящ се предимно в системната циркулация. При стационарно състояние, дехидро-арипипразол, който е активен метаболит, представлява около 40 % от AUC на арипипразол в плазмата.



Елиминиране

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

След еднократна перорална доза [14 C]-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 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 Classes A, B и C) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но в проучването са били включени само 3 пациента с клас C чернодробна цироза, което е недостатъчно за правенето на заключение относно техния метаболитен капацитет.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани, единствено при дози или експозиции, които превишават значително максималната доза или експозиция при човека, което показва, че нежелателни ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват:



зависима адренокортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове, при 104-седмично приложение на дози от 20 mg/kg/ден до 60 mg/kg/ден (3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек) и повишаване честотата на адренокортикалните карциноми и комбинираните адренокортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо средна стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчаната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксилираните метаболити на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 mg/kg/ден до 125 mg/kg/ден (1 до 3 пъти спрямо средна стационарна AUC на максималната препоръчана клинична доза или 16 до 81 пъти максималната препоръчана доза при човека на база mg/m²). Освен това, концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg дневно, не са повече от 6 % от концентрациите установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване 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 доза-зависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект е наблюдавана при плъхове, при дози водещи до субтерапевтични концентрации (въз основа на AUC) и при зайци, при дози водещи до концентрации 3 и 11 пъти спрямо средната AUC при достигане на стационарно състояние при максималната препоръчвана доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези провокиращи късна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Червен железен оксид (E172) – само в 10 mg и 30 mg таблетки
Жълт железен оксид (E172) – само в 15 mg таблетки
Магнезиев стеарат (E470b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC-Al фолио): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20150083 – Ариспа 10 mg

Рег.№: 20150084 – Ариспа 15 mg

Рег.№: 20150085 – Ариспа 30 mg

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

Дата на първо разрешение: 19.03.2015

Дата на последно подновяване: 03.07.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

9 Април 2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

