

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

TREFERO®

(Aripiprazole)

Перорална дисперзибилна таблета 10 mg

Перорална дисперзибилна таблета 15 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

TREFERO® 10 mg перорална дисперзибилна таблета

TREFERO® 15 mg перорална дисперзибилна таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

TREFERO® 10 mg перорална дисперзибилна таблета:

1 перорална дисперзибилна таблета содржи 10 mg арипипразол

TREFERO® 15 mg перорална дисперзибилна таблета:

1 перорална дисперзибилна таблета содржи 15 mg арипипразол

За целосната листа на ексципиенси видете дел 6. 1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

TREFERO® 10 mg перорална дисперзибилна таблета:

Перорална дисперзибилна

Бледо црвеникава, округла, мрамореста, рамна таблета

TREFERO® 15 mg перорална дисперзибилна таблета:

Перорална дисперзибилна

Светло жолта, округла, мрамореста, рамна таблета

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Арипипразолот е индициран за лекување на шизофренија кај возрасни и адолесценти на возраст од 15 и повеќе години.

Арипипразолот е индициран за лекување на умерени до тешки манични епизоди на биполарни нарушувања од типот I, и за спречување на нови манични епизоди кај болни со преодминантно манични епизоди кои добро реагирале на лекувањето со арипипразол (видете го делот 5.1).

Арипипразолот е индициран за лекување на умерени до тешки манични епизоди при биполарно нарушување тип I кај адолесценти на возраст од 13 години и постари најдолго во текот на 12 седмици (видете го делот 5.1).



4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни

Шизофренија

Препорачана почетна доза на арипипразол е 10 до 15 mg дневно, а доза на одржување е 15 mg дневно и се применува еднаш на ден, независно од оброците.

Арипипразолот е ефикасен во опсег на дози од 10 до 30 mg на ден. Не е утврдена поголема делотворност при дози поголеми од 15 mg дневно, иако поедини пациенти може да имаат корист од поголеми дози од овој лек. Максималната дневна доза не смее да биде поголема од 30 mg.

Манични епизоди при биполарно нарушување тип I

Препорачана почетна доза на арипипразол е 15 mg еднаш на ден, независно од оброците, како монотерапија или комбинирана терапија (видете го делот 5.1). На некои болни може да им користи и поголема доза. Максималната дневна доза не смее да биде поголема од 30 mg.

Превенција на рекурентна манични епизоди кај биполарно нарушување од тип I: За спречување на повторување на маничните епизоди кај болни кои примале арипипразол како монотерапија или комбинирана терапија, потребно е да се продолжи со терапијата со иста доза. Прилагодувањето на дневната доза, вклучувајќи го и намалувањето на дозата, треба да се процени врз основа на клиничката состојба на болниот.

Специјални популации

Педијатриска популација

Шизофренија кај адолесценти на возраст од 15 години и постари

Препорачаната доза за арипипразол е 10 mg/ден применета еднаш дневно независно од оброкот. Лекувањето мора да започне со доза од 2 mg (користејќи арипипразол со соодветна јачина достапен на пазарот) во текот на првите 2 дена, а потоа се титрира до 5 mg во следните 2 дена за да се постигне препорачаната дневна доза од 10 mg. По потреба, дозата може понатаму да се зголемува во чекори од по 5 mg, со тоа што не смее да се пречекори максималната дневна доза од 30 mg (видете го делот 5.1). Арипипразолот е ефикасен во опсег на дози од 10 до 30 mg на ден. Не се покажало дека дневни дози поголеми од 10 mg имаат поголема ефикасност, иако на одделни болни може да им користи повисока доза.

Арипипразол не се препорачува за примена кај болни со шизофренија помлади од 15 години, заради недоволни податоци за безбедноста и делотворноста (видете ги деловите 4.8 и 5.1).

Манични епизоди кај биполарно нарушување тип I кај адолесценти на возраст од 13 години и постари

Препорачаната доза за арипипразол е 10 mg/ден применета еднаш дневно независно од оброкот. Лекувањето мора да започне со доза од 2 mg (користејќи арипипразол со соодветна јачина достапен на пазарот) во текот на првите 2 дена, а потоа се титрира до 5 mg во следните 2 дена за да се постигне препорачаната дневна доза од 10 mg.



Лекувањето треба да трае само толку колку што е потребно за симптомите да се стават под контрола, а не смее да биде подолго од 12 недели. Не е докажано дека дози поголеми од 10 mg дневно имаат поголема ефикасност, а дозата од 30 mg дневно се поврзува со значително поголема инциденција на значајни несакани дејства, вклучувајќи и настани поврзани со екстрапирамидни симптоми, сомноленција, замор и зголемување на телесната тежина (видете го делот 4.8). Дози поголеми од 10 mg/ден затоа треба да се применуваат само во исклучителни случаи и со строг клинички надзор (видете 4.4, 4.8 и 5.1).

Кај помлади болни постои зголемен ризик од појава на несакани дејства поврзани со арипипразол. Затоа арипипразолот не се препорачува за примена кај болни помлади од 13 години (видете ги деловите 4.8 и 5.1).

Иритабилност поврзана со аутистичко нарушување

Безбедноста и ефикасноста на арипипразол кај деца и адолесценти помлади од 18 години се уште не е утврдена. Моментално достапните податоци се опишани во делот 5.1., меѓутоа не е можно да се дадат препораки за дозирање.

Тикови поврзани со Tourette-ов синдром:

Безбедноста и ефикасноста на лекот арипипразол кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години се уште не се утврдени. Моментално достапните податоци се опишани во делот 5.1, но не е возможно да се даде препорака за дозирањето.

Болни со оштетена функција на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата кај болни со оштетена функција на црниот дроб. Кај болни со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб, достапните податоци не се доволни за изработка на препорака. Кај овие болни дозирањето треба да се спроведе со претпазливост. Меѓутоа, максималната дневна доза од 30 mg кај болните со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб мора да се применува со претпазливост (видете го делот 5.2).

Болни со оштетена функција на бубрезите

Кај болни со оштетена функција на бубрезите не е потребно прилагодување на дозата.

Постари лица

Ефикасноста на арипипразол во лекување на шизофренија и биполарни болести од типот I кај болни на возраст од 65 години и повеќе не е утврдена. Со оглед на поголемата осетливост на таа популација, потребно е да се разгледа примената на пониска почетна доза кога тоа го дозволуваат клиничките фактори (видете го делот 4.4).

Пол

Не е потребно да се прилагодува дозата кај жени во споредба со мажите (видете го делот 5.2).

Пушење

Со оглед на метаболичкиот пат на арипипразолот не е потребно прилагодување на дозата кај пушачи (видете го делот 4.5).



Прилагодување на дозата во однос на интеракциите

При истовремена примена на арипипразол со јаки инхибитори на ензимите CYP3A4 или CYP2D6 мора да се намали дозата на арипипразол. По прекинување на примената на инхибиторите на ензимите CYP3A4 или CYP2D6 за време на комбинираната терапија, дозата на арипипразол треба да се зголеми (видете го делот 4.5).

При истовремена примена на јаки индуктори на ензимот CYP3A4 и на арипипразол, дозата на арипипразол треба да се зголеми. По прекинување на примената на индукторите на ензимот CYP3A4 како дел од комбинираната терапија, дозата на арипипразол треба да се намали до препорачаната доза (видете го делот 4.5).

Начин на употреба

Лекот TREFERO® е наменет за перорална употреба.

Пероралната дисперзибилна таблета треба да се стави на јазик, каде што таа брзо ќе се растопи благодарейќи на дејството на плунката. Може да се зема со или без течност. Интактната перорална дисперзибилна таблета тешко може да се одтсрани од устата. Со оглед на тоа што пероралната дисперзибилна таблета е кршлива, треба веднаш да се земе после отварањето на блистерот. Покрај тоа, пероралната дисперзибилна таблета може да се раствори во чаша вода, а добиената суспензија се испива.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон активната материја или кон некоја од помошните материи наведени во делот 6.1.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

За време на лекувањето на психоза, до подобрување на клиничката состојба на болниот можат да поминат од неколку дена па до неколку недели. За време на овој период болните треба внимателно да се надгледуваат.

Суицидално однесување

Појавата на суицидално однесување е својствена кај психози и нарушувања на расположението, а кај некој случаи забележана е набрзо по почетокот или промената на терапијата со антипсихотици, вклучувајќи ја терапијата со арипипразол (видете го делот 4.8). Терапијата со антипсихотици треба внимателно да се надгледува кај високоризичните болни.

Резултатите на една епидемиолошка студија покажале дека кај болни со шизофренија или биполарно нарушување не е забележан зголемен ризик од суицидалност при примена на терапија со арипипразол во споредба со другите антипсихотици. Нема доволно податоци за примена кај педијатриски болни за оценка на ризикот кај помлади болни (помлади од 18 години), но постојат докази кои покажуваат дека ризик од самоубиство постои и по првите 4 седмици од лекувањето со атипични антипсихотици, вклучувајќи го и арипипразолот.

Кардиоваскуларни нарушувања

Арипипразолот мора да се дава со претпазливост на болни кои боледуваат од



кардиоваскуларни болести (историја на инфаркт на миокардот или исхемиска болест на срцето, затајување на срцето или нарушувања на спроводливоста), цереброваскуларни болести, при состојби кои можат да го предиспонираат болниот за развој на хипотензија (дехидрација, хиповолемија и лекување со антихипертензивни лекови) или хипертензија, вклучувајќи акцелерирана или малигна хипертензија. При употреба на антипсихотици, забележани се и случаи на венска тромбоемболија (ВТЕ). Бидејќи болните лекувани со антипсихотици често имаат стекнати фактори на ризик за развој на венска тромбоемболија, потребно е да се утврдат сите можни фактори на ризик за развој на венска тромбоемболија пред и за време на лекувањето со арипипразол, со спроведување на превентивни мерки.

Продолжен QT

Во клиничките испитувања со арипипразол, зачестеноста на продолжен QT интервал била споредлива со плацебото. Како и со другите антипсихотици, арипипразолот треба да се применува со претпазливост кај болни кои во фамилијарната анамнеза имаат продолжен QT интервал.

Тардивна дискинезија

Во клиничките испитувања во траење на една година или пократко, за време на лекувањето со арипипразол имало помалку чести извештаи за дискинезија за која е потребно итно лекување. Доколку знаци и симптоми на тардивна дискинезија се појават кај болни на терапија со арипипразол, потребно е да се разгледа намалување на дозата или прекинување на терапијата (видете го делот 4.8). Овие симптоми можат привремено да се влошат или да се појават по прекинување на лекувањето.

Други екстрапирамидни симптоми

Во педијатриски клинички испитувања со арипипразол се забележани акатизија и паркинсонизам. Ако кај болни кои употребуваат арипипразол се појават знаци и симптоми на екстрапирамидни симптоми, треба да се земе во предвид намалување на дозата и строг клинички надзор.

Невролептичен малиген синдром (НМС)

НМС е потенцијално фатален комплекс на симптоми поврзан со примената на антипсихотици. Во клиничките испитувања за време на лекувањето со арипипразол забележани се ретки случаи на НМС. Клиничките манифестации на НМС се хиперпирексија, ригидност на мускулите, променет ментален статус, а забележана е и нестабилност на автономниот нервен систем (неправилан пулс или крвен притисок, тахикардија, дијафореза и срцева дисритмија). Дополнителните знаци можат да вклучат зголемена вредност на креатин фосфокиназата, миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутно затајување на бубрезите. Меѓутоа, зголемени вредности на креатин фосфокиназата и рабдомиолизата, кои не се нужно поврзани со НМС, исто така се забележани. Доколку болниот развие симптоми кои упатуваат на НМС, или се појави необјаслива висока телесна температура без дополнителни клинички манифестации на НМС, примената на сите антипсихотици, вклучувајќи го и арипипразолот, мора да се прекине.

Конвулзии

Во клиничките испитувања за време на лекувањето со арипипразол помалку често се забележани случаи на конвулзии. Заради тоа арипипразолот треба да се дава со претпазливост кај болни кои порано имале опишани случаи на конвулзивни нарушувања (видете го делот 4.8).



Постари болни со психоза поврзана со деменција

Зголемена смртност: во три плацебо контролирани испитувања (n=938; средна возраст: 82,4 години; распон: 56-99 години) кај постари болни со психоза поврзана со Алцхајмерова болест, болните лекувани со арипипразол имале зголемен ризик од смрт во споредба со плацебо групата. Стапката на смртност кај болни лекувани со арипипразол била 3,5% во споредба со 1,7% кај групата која добивала плацебо. Иако причините за смртност биле различни, повеќето смртни случаи биле од кардиоваскуларна природа (на пр. затајување на срцето, ненадејна смрт) или од инфективна природа (на пр. воспаление на белите дробови) (видете го делот 4.8).

Цереброваскуларни несакани дејства

Во истите испитувања, цереброваскуларни несакани дејства (на пр. мозочен удар, транзитoren исхемичен атак), вклучувајќи и смртен исход, биле забележани кај болни (средна возраст: 84 години; распон: 78-88 години). Општо земено, кај 1,3% болни лекувани со арипипразол забележани се цереброваскуларни несакани дејства во споредба со 0,6% болни кои при тие испитувања добивале плацебо. Таа разлика не била статистички значајна. Меѓутоа, кај едно од овие испитувања, односно кај испитувањето на фиксна доза, кај болни лекувани со арипипразол постоела значајна поврзаност на дозата и на цереброваскуларните несакани дејства (видете го делот 4.8).

Арипипразол не е индициран за лекување на психоза поврзана со деменција.

Хипергликемија и шеќерна болест

Хипергликемија, во некои случаи изразена и поврзана со кетоацидоза и хиперосмоларна кома или смрт, забележана е кај болни лекувани со атипични антипсихотици, вклучувајќи го и арипипразолот. Можни предиспонирачки фактори на ризик за сериозни компликации вклучуваат дебелина и шеќерна болест во семејната анамнеза. Во клиничките испитувања со арипипразол немало значајни разлики во зачестеноста на несаканите дејства поврзани со хипергликемијата (вклучувајќи и дијабетес) или во променетите лабораториски вредности на гликемијата во споредба со плацебото. Прецизни процени на ризикот од несакани дејства поврзани со хипергликемијата кај болни лекувани со арипипразол, како и кај болни лекувани со други атипични антипсихотици, не се достапни, па директната споредба не е можна. Болните лекувани со било кој антипсихотик, вклучувајќи го и арипипразолот, треба да бидат под надзор за знаци и симптоми на хипергликемија (полидипсија, полиурија, полифагија и слабост), додека болните со шеќерна болест или со ризични фактори за појава на шеќерна болест треба редовно да бидат под надзор со оглед на влошувањето на контролата на гликозата (видете го делот 4.8).

Хиперсензитивност

Како и другите лекови, арипипразолот може да предизвика хиперсензитивни реакции карактеризирани со симптоми на алергија (видете го делот 4.8).

Зголемување на телесната тежина

Зголемувањето на телесната тежина е вообичаен кај болни со шизофренија и биполарна манија, заради коморбидитетот, употребата на антипсихотици за кои е познато дека предизвикуваат пораст на телесната тежина и лошите животни навики, што може да доведе до сериозни компликации. По ставањето на арипипразолот во промет, кај болни кои го употребувале забележан е пораст на телесната тежина. При случаи на пораст на телесната тежина обично се работи за болни со значајни

ризични фактори како што се шеќерна болест, нарушувања на тироидната жлезда или аденом на хипофизата во анамнезата. Во клиничките испитувања не е покажано дека арипипразолот предизвикува клинички значаен пораст на телесната маса (видете го делот 5.1). Во клинички испитувања кај адолесцентни болни со биполарна манија, се покажало дека арипипразолот е поврзан со зголемување на телесната тежина по 4 недели лекување. Треба да се следи зголемувањето на телесната тежина кај адолесцентни болни со биполарна манија. Ако зголемувањето на телесната тежина е клинички значајно, треба да се разгледа намалување на дозата (видете го делот 4.8).

Дисфагија

Нарушувањето на мотилитетот на хранопроводот и аспирацијата поврзани се со примената на антипсихотици, вклучувајќи го и арипипразолот. Кога кај болните постои ризик од аспирациско воспаление на белите дробови, арипипразолот, како и другите антипсихотици, треба да се применува со претпазливост.

Патолошко коцкање

По ставање на лекот во промет, кај болни на кои им бил пропишан арипипразол пријавено е патолошко коцкање, независно од тоа дали тие болни и претходно имале проблем со коцкањето. Ризикот може да биде зголемен кај болни со патолошко коцкање во анамнезата, па тие болни треба внимателно да се надгледуваат (видете го делот 4.8).

Болни со придружно нарушување на хиперактивност и дефицит на внимание (ADHD)

И покрај високата зачестеност на коморбидитет на биполарното нарушување тип I и на ADHD, достапни се многу малку податоци за безбедноста на истовремената примена на арипипразол и на стимуланси; затоа е потребно исклучителна претпазливост при истовремена примена на тие два лека.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Заради антагонистичкото дејство на α_1 адренергичките рецептори, арипипразолот може да го зголеми ефектот на одредени антихипертензивни лекови.

Со оглед на примарните ефекти на арипипразолот врз централниот нервен систем (ЦНС), потребна е претпазливост при употреба на арипипразол со алкохол или со други лекови при терапија на нарушувања на централниот нервен систем кај кои некои несакани дејства (како на пр. седација) се преклопуваат (видете го делот 4.8).

Претпазливост е потребна доколку арипипразолот се применува истовремено со лекови за кои е познато дека предизвикуваат продолжување на QT интервалот или нерамнотежата на електролитите.

Потенцијал на други лекови да влијаат врз арипипразол

Фамотидинот, блокатор на секрецијата на киселина во желудникот и антагонистот на H_2 рецепторите, ја намалува брзината на апсорпција на арипипразолот, но овој ефект не се смета за клинички значаен.

Арипипразолот се метаболизира преку повеќекратни патишта, вклучувајќи ги и ензимите CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A па затоа кај пушачи не е потребно прилагодување на дозата.



Кинидин и други инхибитори на CYP2D6

Во клиничките испитувања на здрави испитаници, силниот инхибитор на ензимот CYP2D6 (кинидин) ја зголемил површината под кривата (AUC) на арипипразолот за 107%, додека максималната концентрација (C_{max}) останала непроменета. AUC и C_{max} на дехидроарипипразолот (активниот метаболит) биле намалени, за 32% односно за 47%. При истовремената примена со кинидин, дозата на арипипразол треба да се намали на приближно половина од пропишаната доза. За другите силни инхибитори на ензимот CYP2D6, на пр. флуоксетин и пароксетин, може да се очекува дека имаат сличен ефект па потребно е дозата адекватно да се намали.

Кетоконазол и други инхибитори на CYP3A4

Во клиничкото испитување на здрави испитаници, силниот инхибитор CYP3A4 (кетоконазол) го зголемил AUC на арипипразолот за 63%, а C_{max} за 37%. AUC на дехидроарипипразолот се зголемил за 77%, а на C_{max} на дехидроарипипразолот се зголемил за 43%. Кај бавните CYP2D6 метаболизатори, истовремената примена на силните инхибитори на CYP3A4 може да резултира со поголеми концентрации на арипипразол во плазмата во споредба со брзите метаболизери на CYP2D6.

При разгледување на истовремената примена на кетоконазол и на другите силни инхибитори на CYP3A4 со арипипразол, потенцијалната корист треба да биде поголема од потенцијалниот ризик за болниот. При истовремена примена на кетоконазол и на арипипразол, дозата на арипипразол треба да се намали на отприлика половина од пропишаната доза. За другите силни инхибитори на CYP3A4, како итраконазол и инхибиторите на ХИВ протеазата, можат да се очекуваат слични ефекти, па потребно е дозата на ист начин да се намали.

По прекинување на употребата на инхибиторите на CYP2D6 или 3A4, дозирањето на арипипразол треба да се врати на ниво од пред воведувањето на придружната терапија.

Умерен пораст на концентрацијата на арипипразол може да се очекува при истовремена примена на слаби инхибитори на CYP3A4 (на пр. дилтиазем или есциталограм) или на CYP2D6.

Карбамазепин и други индуктори на CYP3A4

По истовремена примена на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4, геометриската средна вредност на C_{max} била за 68% помала, а на AUC за 73% помала во споредба со примената само на арипипразол (30 mg). Слично на тоа, за дехидроарипипразолот геометриската средна вредност на C_{max} била за 69% помала, а на AUC за 71% помала по истовремената примена со карбамазепин во споредба со вредностите по примената само на арипипразол.

При истовремена примена на арипипразол и на карбамазепин, дозата на арипипразол треба двојно да се зголеми. Може да се очекува другите силни индуктори на CYP3A4 (како рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренз, невирапин и кантарион) да имаат слични ефекти и да биде потребна примена на слично зголемување на дозата. По укинувањето на силните индуктори на CYP3A4, дозата на арипипразол треба да се намали на препорачаната.



Валпроат и литиум

При истовремена примена на арипипразол со валпроат или литиум, немало клинички значајни промени во концентрациите на арипипразол.

Серотонински синдром

Кај болни лекувани со арипипразол пријавени се случаи на серотонински синдром, а можните знаци и симптоми на оваа состојба особено можат да се појават во случаи на истовремена примена на други серотонергични лекови, како што се селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI)/селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот и норадреналинот (SNRI), односно лекови за кои се знае дека ја зголемуваат концентрацијата на арипипразолот (видете го делот 4.8).

Потенцијал на лекот арипипразол да влијае врз други лекови

Во клиничките испитувања, дозите на арипипразол од 10-30 mg/ден немале значајно влијание врз метаболизмот на супстратот на CYP2D6 (однос декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Освен тоа, арипипразолот и дехидроарипипразолот *ин vitro* не покажале потенцијал за менување на метаболизмот посредуван од ензимот CYP1A2. Затоа не се очекува дека арипипразолот би предизвикал клинички значајни интеракции со лековите кои се посредувани од овие ензими.

При истовремена примена на арипипразол со валпроат, литиум или ламотригин, немало клинички значајни промени во концентрациите на валпроат, литиум или ламотригин.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема соодветни, добро контролирани испитувања со арипипразол кај бремени жени. Иако се забележани конгенитални аномалии, причинската поврзаност со арипипразолот не е утврдена. Испитувањата на животни не можеле да ја исклучат можната токсичност за развој на плодот (видете го делот 5.3). Болните треба да се советуваат да го известат својот лекар доколку забременат или сакаат да забременат за време на лекувањето со арипипразол. Со оглед на недоволните информации за безбедноста при употреба кај луѓе и загрижувачките резултати добиени за време на испитувањата на репродуктивната токсичност кај животните, овој лек не смее да се применува за време на бременост, освен ако очекуваната корист за мајката јасно го оправдува можниот ризик за плодот.

Новороденчињата изложени на антипсихотици (вклучително и арипипразол) за време на последното тримесечје од бременоста имаат ризик од појава на несакани дејства, вклучувајќи ги екстрапирамидалните симптоми и симптомите на апстиненција кои можат да бидат од различен степен на тежина и различно траење. Забележени се раздрозливост, хипертонија, хипотонија, тремор, сонливост, респираторен дистрес и нарушувања на хранењето. Заради тоа новороденчињата треба внимателно да се надгледуваат.

Доење

Арипипразол се излучува во мајчиното млеко кај луѓето. Пациентките треба да се советуваат да не дојат ако употребуваат арипипразол.



4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Како и другите антипсихотици, пациентите треба да се предупредат во однос на ракувањето со машини, вклучувајќи го и возењето, се додека не проценат дека арипипразол не влијае на нивните способности. Некои педијатриски пациенти со биполарни I нарушувања имале зголемена инциденца на сомноленција и замор (видете го делот 4.8).

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Сумарен преглед на безбедносниот профил

Најчесто регистрирани несакани реакции во плацебо-контролираните испитувања се акатизија и мачнина, кои се јавувале кај повеќе од 3% од третираните пациенти со перорален арипипразол.

Табеларен преглед на несаканите реакции

Сите несакани реакции (ADRs) се наведени според систем орган класа и фреквенција; многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретко ($< 1/10,000$) и непозната (не може да се утврди од достапните податоци). Во секоја група на фреквенции, несаканите реакции се прикажани според намалувањето на сериозноста.

Фреквенцијата на несаканите реакции пријавени во текот на пост-маркетиншката употреба не може да се одреди бидејќи тие се добиени од спонтаното пријавување. Последователно на тоа, фреквенцијата на овие несакани настани е класифицирана како "непозната"

	Често	Помалку често	Непозната
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Леукопенија Неутропенија Тромбоцитопенија
Нарушувања на имуниот систем			Алергиски реакции (пр. анафилактични реакции, ангиоедем вклучувајќи отечен јазик. Едем на лице, пруритус или уртикарија)
Ендокрини нарушувања		Хиперпролактинемија	Дијабетична хиперсомоларна кома Дијабетична кетоацидоза Хипергликемија
Метаболни и нутритивни нарушувања	Дијабетес мелитус	Хипергликемија	Хипонатремија Анорексија Намалена тежина Зголемена тежина



Психијатриски нарушувања	Инсомнија Анксиозност Немир	Депресија, Хиперсексуалност	Суицидни намери, суицидни идеи и комплетирани суициди (видете го делот 4.4) Патолошко коцкање Агресивност Агитација Нервоза
Нарушувања на нервниот систем	Акатизија Екстрапирамидални нарушувања Тремор Главоболка Седација Сомноленција Замаеност	Тардивна дискинезија Дистонија	Невролептичен малигнен синдром (NMS) Гранд мал конвулзии Серотонински синдром Нарушен говор
Нарушувања на окото	Зматен вид	Диплопија	
Срцеви нарушувања		Тахикардија	Ненадејна необјаслива смрт Torsades de pointes Продолжен QT Вентрикуларни аритмии Срцев застој Брадикардија
Васкуларни нарушувања		Ортостатска хипотензија	Венски тромбоемболизам (вклучувајќи белодробна емболија и длабока венска тромбоза) Хипертензија Синкопа
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Икање	Аспирациона пневмонија Ларингоспазам Орофарингеален спазам
Гастроинтестинални нарушувања	Опстипација Диспепсија Мачнина Саливарна хиперсекреција Повраќање		Панкреатитис Дисфагија Дијареа Стомачна нелагодност Желудечна нелагодност
Хепатобилијарни нарушувања			Хепатална инсуфициенција Хепатитис Жолтица Зголемена аланин аминотрансфераза (ALT) Зголемена аспартат аминотрансфераза (AST) Зголемена гама глутамил трансфераза (GGT) Зголемена алкална фосфатаза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Исип Фотосензитивна реакција Алопеција Хиперхидроза



Мускулоскелетни и сврзно-ткивни нарушувања			Рабдомиолиза Миалгија Вкочанетост
Ренални и уринарни нарушувања			Уринарна инконтиненција Уринарна ретенција
Бременост, пуерпериум, и перинатални состојби			Неонатален синдром на повлекување на лекот (видете дел 4.6)
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката			Приапизам
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Замор		Нарушена регулација на температура (пр. хипотермија, пирексија) Градна болка Периферен едем
Испитувања			Зголемена глюкоза во крвта Зголемен гликолизиран хемоглобин Флукуација на глюкозата во крвта Зголемена креатинин фосфокиназа

Опис на селектирани несакани дејства

Екстрапирамидални симптоми (ЕПС):

Шизофренија – во долготрајно контролирано испитување во траење од 52 седмици, болните лекувани со арипипразол имале вкупно пониска (25,8%) зачестеност на ЕПС вклучувајќи паркинсонизам, акатизија, дистонија и дискинезија во споредба со болни лекувани со халоперидол (57,3%). Во долготрајното плацебо-контролирано испитување во траење од 26 седмици, зачестеноста на ЕПС била 19% кај болни лекувани со арипипразол, а 13,1% кај болни кои добивале плацебо. Во друго долготрајно контролирано испитување во траење од 26 седмици, зачестеноста на ЕПС била 14,8% кај болни лекувани со арипипразол и 15,1% кај болни лекувани со оланзапин.

Манични епизоди кај биполарно нарушување од типот I - во контролирано испитување во траење од 12 недели, зачестеноста на ЕПС била 23,5% кај болни лекувани со арипипразол и 53,3% кај болни лекувани со халоперидол. Во друго испитување во траење од 12 недели, зачестеноста на ЕПС била 26,6% кај болни лекувани со арипипразол и 17,6% кај болни лекувани со литиум. Во долготрајната 26-неделна фаза на одржување во плацебо-контролираното испитување, зачестеноста на ЕПС била 18,2% кај болни лекувани со арипипразол и 15,7% кај болни кои примале плацебо.

Акатизија

Во плацебо контролираните испитувања, инциденцата на акатазија кај биполарните болни била 12,1% при лекување со арипипразол и 3,2% при третман со плацебо. Кај болни со шизофренија зачестеноста на акатизија била 6,2% при лекување со арипипразол и 3,0% со плацебо.



Дистонија

Класен ефект: симптоми на дистонија, продолжени невообичаени контракции на мускулните групи, можат да се јават кај поосетливи поединци за време на првите неколку дена од лекувањето. Симптомите на дистонија вклучуваат: грчеви на мускулите на вратот кои понекогаш се развиваат до стегање на грлото, тешкотии при голтање, тешкотии при дишење и/или протрузии на јазикот. Овие симптоми можат да се јават при ниски дози, но се јавуваат почесто, посериозни се и појаки при примена на повисоки дози и на појаки антипсихотици од првата генерација. Зголемен ризик од акутна дистонија е забележан кај мажите и кај помладите возрасни групи.

Пролактин

Во клинички испитувања за одобрена(и) индикација(ии) и по ставање на лекот во промет, со арипипразолот е забележано и зголемување и намалување на нивото на пролактин во серумот во однос на почетната вредност (видете го делот 5.1.).

Лабораториски параметри

Споредбите помеѓу арипипразол и плацебо со оглед на бројот на болни со потенцијално клинички значајни промени на рутинските лабораториски вредности и вредностите на липидите не укажуваат на медицински значајни разлики (видете го делот 5.1). Зголемените вредности на СРК (креатин фосфокиназа), начелно транзиторни и асимптоматски, биле забележани кај 3,5% болни при терапија со арипипразол, во споредба со 2,0% болни кои примале плацебо.

Педијатриска популација

Шизофренија кај адолесценти на возраст од 15 години и постари

Во краткотрајно плацебо контролирано клиничко испитување во кое биле вклучени 302 адолесценти (13-17 години) со шизофренија, зачестеноста и видот на несаканите дејства биле слични како кај возрасните, освен што следните настани се забележани почесто кај адолесценти на терапија со арипипразол во однос на возрасните на терапија со арипипразол (и почесто отколку кај плацебо контролираната група): сомноленција/седација и екстрапирамидални нарушувања биле забележани многу често ($\geq 1/10$); сува уста, зголемен апетит и ортостатска хипотензија биле забележани често ($\geq 1/100 < 1/10$).

Безбедносниот профил во долготрајното, двојно-слепо плацебо-контролирано испитување бил истот така сличен со исклучок на следните реакции кои биле почесто пријавувани во однос на педијатриските пациенти кои примале плацебо: намалена телесна тежина, зголемен инсулин во крвта, аритмија и леукопенија кои биле често пријавувани ($\geq 1/100 < 1/10$).

Кај вкупната популација на адолесценти со шизофренија (13-17 години) изложена на арипипразол во траење до две години, инциденцата на ниско ниво на пролактин (< 3 ng/ml) кај девојките била 29,5%, а на ниско ниво на пролактин кај момчиња (< 2 ng/ml) била 48,3%.

Кај популацијата на адолесценти (на возраст од 13 до 17 години) со шизофренија кои биле изложени на арипипразол во доза од 5 до 30 mg до 72 месеци, инциденцијата на ниски нивоа на пролактин во серумот кај девојки (< 3 ng/ml) изнесувала 25,6%, а кај момчиња (< 2 ng/ml) 45,0%.

Во две долготрајни испитувања кај адолесценти (13-17 години) со шизофренија и биполарни нарушувања третирани со арипипразол, инциденцата на ниско серумско



ниво на пролактин кај девојчињата (<3 ng/ml) и момчињата (<2 ng/ml) изнесувала 37%, односно 59.4%.

Манични епизоди кај биполарно нарушување тип I кај адолесценти на возраст од 13 години и постари

Зачестеноста и видот на несаканите дејства кај адолесценти со биполарно нарушување тип I биле слични со оние кај возрасни болни, освен следните несакани дејства: многу често ($\geq 1/10$) сомноленција (23,0%), екстрапирамидно нарушување (18,4%), акатизија (16,0%) и замор (11,8%); како и често ($\geq 1/100$, $< 1/10$) болки во горниот дел на абдоменот, забрзан срцев ритам, зголемување на телесната тежина, засилен апетит, грчења на мускулите и дискинезија.

Следните несакани дејства би можеле да бидат поврзани со одговорот на дозата: екстрапирамидно нарушување (инциденцијата била 9,1% за доза од 10 mg, 28,8% за доза од 30 mg и 1,7% за плацебо) и акатизија (инциденцата била 12,1% за доза од 10 mg, 20,3% за доза од 30 mg и 1,7% за плацебо).

Просечните вредности на промена на телесната тежина кај адолесценти со биполарно нарушување тип I изнесувале 2,4 kg за арипипразол и 0,2 kg за плацебо во 12-та недела, односно 5,8 kg за арипипразол и 2,3 kg за плацебо во 30-та недела.

Кај педијатриската популација, сомноленција и замор почесто се забележани кај болни со биполарно нарушување отколку кај болни со шизофренија.

Кај педијатриската популација со биполарно нарушување (10-17 години), која била изложена на лекот во тек на најмногу 30 недели, инциденцата на ниски вредности на пролактинот во серумот изнесувала 28,0% кај девојчињата (< 3 ng/ml) и 53,3% кај момчињата (< 2 ng/ml).

Пријавување на несаканите дејства

Ако забележите какво било несакано дејство, треба да го известите Вашиот лекар или фармацевт. Тоа го вклучува и секое можно несакано дејство кое не е наведено во ова упатство. Несаканите дејства можете да ги пријавите директно преку националниот систем за пријава на несакани дејства: Национален центар за фармаковигиланца, интернет страница: www.farmakovigilanca.mk

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Знаци и симптоми

Во клиничките испитувања по ставањето на лекот во промет, случајно или намерно акутно предозирање со арипипразол без смртен исход било забележано кај возрасните болни со примена на доза до 1260 mg. Забележаните клинички значајни знаци и симптоми вклучувале летаргија, повишен крвен притисок, сонливост, тахикардија, мачнина, повраќање и пролив. Освен тоа, забележани се случајни предозирања со самиот арипипразол (до 195 mg) кај деца, без смртен исход. Клиничките сериозни знаци и симптоми вклучуваат сонливост, минлива загуба на свеста и екстрапирамидални симптоми.



Терапија на предозирање

Предозирањето треба да се лекува со супортивна терапија, одржување на проодните респираторни патишта, оксигенација и вентилација, и со третирање на симптомите. Треба да се разгледа можноста да во предозирањето се вклучени повеќе лекови. Заради тоа треба веднаш да се започне со кардиоваскуларен надзор, вклучувајќи и континуиран електрокардиографски надзор за да се откријат можните аритмии. По секое потврдено или суспектно предозирање со арипипразол, непосредниот медицински надзор и надгледувањето треба да продолжат сè до закрепнувањето на болниот.

Активниот јаглен (50 g), применет еден час по арипипразолот, го намалил C_{max} на арипипразолот за околу 41%, а AUC за околу 51%, што упатува на заклучокот дека активниот јаглен може да биде делотворен при лекување на предозирањето.

Хемодијализа

Иако нема информации за влијанието на хемодијализата врз лекувањето на предозирањето со арипипразол, не треба да се очекува дека хемодијализата била корисна при лекувањето на предозирањето бидејќи арипипразолот во најголема мерка се врзува со плазматските протеини.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: други антипсихотици

АТС код: N05AX12

Механизам на дејство

Се претпоставува дека ефикасноста на арипипразолот во лекувањето на шизофренија и биполарна болест од типот I е посредувана преку комбинацијата на делумниот агонизам на допаминските D_2 и серотонинските $5HT_{2a}$ рецептори, и антагонизмот на серотонинските $5HT_{2a}$ рецептори. Арипипразолот покажал особини на антагонист на анимални модели со допаминергична хиперактивност и особини на агонист на модели со допаминергична хипоактивност. Арипипразолот покажал висок афинитет за врзување *ин витро* за допаминските D_2 и D_3 , серотонинските $5HT_{1a}$ и $5HT_{2a}$ рецептори и умерен афинитет кон допаминските D_4 , серотонинските $5HT_{2c}$ и $5HT_7$, алфа-1 адренергичните и хистаминските H_1 рецептори. Арипипразолот исто така покажал умерен афинитет кон врзување на местото на повторното преземање на серотонинот, и занемарлив афинитет за мускаринските рецептори. Интеракцијата со другите рецептори, кои не се од допаминскиот и серотонинскиот подвид, може да ги објасни некои од другите клинички влијанија на арипипразолот.

Дозите на арипипразол во распон од 0,5 до 30 mg применети еднаш на ден во текот на две недели кај здрави поединци, резултирале со дозно-зависна редукција во врзувањето на ^{11}C -раклоприд (D_2/D_3 рецепторен лиганд) на *nucleus caudatus* и *putamen*, што е откриено со позитронска емисиjsка томографија.



Клиничка ефикасност и безбедност

Шизофренија

Во три краткотрајни (4-6 седмици) плацебо-контролирани испитувања кои биле вклучиле 1228 возрасни болни со шизофренија со позитивни или негативни симптоми, арипипразолот бил поврзан со статистички значајно поголемо подобрување на симптомите на психоза во споредба со плацебо.

Арипипразолот е ефикасен при одржување на клиничкото подобрување за време на континуираната терапија кај возрасни болни со почетен одговор на лекувањето. Во контролирано испитување со халоперидол, делот на болни кои го задржале одговорот кон лекот по 52 недели бил сличен во двете групи (арипипразол 77%, а халоперидол 73%). Вкупната стапка на завршување на испитувањето била значајно повисока кај болни на арипипразол (43%) отколку на халоперидол (30%). Вистинските резултати на скалите за оценување кои се користени како секундарни резултати, вклучувајќи ја и PANSS и Montgomery-Asberg скалата за проценување на депресијата, покажале значајни подобрувања во однос на халоперидолот.

Во плацебо контролираното испитување во траење од 26 недели кај стабилизирани болни со хронична шизофренија, арипипразолот постигнал значајно повисоко намалување на стапката на релапс: 34% релапс кај арипипразол групата, а 57% релапс кај плацебо групата.

Зголемување на телесната тежина

Во клиничките испитувања не е докажано дека арипипразолот поттикнува клинички значајно зголемување на телесната тежина. Во 26-неделната оланзапин-контролирана двојно слепа мултинационална студија за шизофренија која вклучувала 314 болни со примарен целен резултат на зголемување на телесната тежина, значајно помал број на болни имал барем 7%-тно зголемување на телесната маса од почетната вредност (што е барем 5,6 kg на просечна почетна тежина од ~80,5 kg) при терапија со арипипразол (n=18, или 13% од проценливите болни), во споредба со оланзапин (n=45, или 33% од проценливите болни).

Липидни параметри

Во сумарната анализа на вредноста на липидите од плацебо контролираните клинички испитувања кај возрасни, не е докажано дека арипипразолот предизвикува клинички значајни промени во вредностите на вкупниот холестерол, триглицеридите, HDL и LDL холестеролот.

Вкупен холестерол: зачестеноста на промената на нивоата од нормална (<5,18 mmol/l) до висока ($\geq 6,22$ mmol/l) изнесувала 2,5% за арипипразол и 2,8% за плацебо, а просечното отстапување од почетната вредност било -0,15 mmol/l (95% CI: -0,182, -0,115) за арипипразол, и -0,11 mmol/l (95% CI: -0,148, -0,066) за плацебо.

Триглицериди на гладно: зачестеноста на промената на нивоата од нормална (<1,69 mmol/l) до висока ($\geq 2,26$ mmol/l) била 7,4% за арипипразол и 7,0% за плацебо, а просечното отстапување од почетната вредност било -0,11 mmol/l (95% CI: -0,182, -0,046) за арипипразол, и -0,07 mmol/l (95% CI: -0,148, 0,007) за плацебо.

HDL: зачестеноста на промената на нивоата од нормална ($\geq 1,04$ mmol/l) до ниска (<1,04 mmol/l) била 11,4% за арипипразол и 12,5% за плацебо, а просечното отстапување од основната било -0,03 mmol/l (95% CI: -0,046, -0,017) за арипипразол,



и -0,04 mmol/l (95% CI: -0,056, -0,022) за плацебо.

LDL на гладно: зачестеноста на промената на нивоата од нормална (<2,59 mmol/l) до висока ($\geq 4,14$ mmol/l) била 0,6% за арипипразол и 0,7% за плацебо, а просечното отстапување од почетната вредност било -0,09 mmol/l (95% CI: -0,139, -0,047) за арипипразол, и -0,06 mmol/l (95% CI: -0,116, -0,012) за плацебо.

Пролактин

Нивото на пролактин е евалуирано во сите испитувања со сите дози на арипипразол (n=28,242). Инциденцата на хиперпролактинемија или зголемен серумски пролактин кај пациентите третирани со арипипразол (0.3%) била слична со онаа кај плацебо (0.2%). За пациентите кои примале арипипразол, просечното време до јавување изнесувало 42 дена, а просечното времетраење изнесувало 34 дена.

Инциденцата на хипопрولاктинемија или намален серумски пролактин кај пациентите третирани со арипипразол изнесувала 0.4% во споредба со 0.2% кај пациентите кои примале плацебо. За пациентите кои примале арипипразол, просечното време до јавување изнесувало 30 дена, а просечното времетраење изнесувало 194 дена.

Манични епизоди во биполарното нарушување за тип I

Во две плацебо контролирани испитувања во траење од по три недели, со монотерапија со флексибилна доза на арипипразол, биле вклучени болни со манични или мешани епизоди на биполарно нарушување од тип I. Арипипразолот покажал подобра ефикасност во споредба со плацебо во намалувањето на маничните симптоми во текот на три недели. Овие испитувања вклучувале болни со или без психотични карактеристики и со или без брз цикличен тек.

Во едно три неделно, плацебо контролирано испитување со монотерапија со фиксна доза на арипипразол, биле вклучени болни со манични или мешани епизоди на биполарно нарушување од тип I. Арипипразолот не покажал подобра ефикасност од плацебо.

Во две 12-неделни испитувања со плацебо контрола и со контролирана активна терапија, кај болни со манична или мешана епизода на биполарно нарушување од тип I, со или без психотични карактеристики, арипипразолот покажал подобра ефикасност од плацебо во третата недела, како и ефект на одржување споредлив со литиум или халоперидол во дванаесеттата недела. Исто така, делот на болните на терапија со арипипразол со ремисија на симптоми на манија бил компарабилен со литиумот или халоперидолот во дванаесеттата недела.

Во 6-неделно плацебо контролирано испитување кое вклучувало болни со манична или мешана епизода на биполарно нарушување од тип I, со или без психотични карактеристики, кои биле делумно без одговор на двонеделна монотерапија со литиум или валпроат со постигнати тераписки серумски нивоа, додавањето на арипипразол како адјунктивна терапија резултирало со подобра ефикасност во намалувањето на маничните симптоми во споредба со монотерапијата со литиум или валпроат.

Во 26-неделно плацебо контролирано испитување, кое продолжило со 74-неделен продолжеток, кај маничните болни кои постигнале ремисија со арипипразол во текот на периодот на стабилизација кое претходело на рандомизирањето, арипипразол се



покажал подобар во однос на плацебо во спречување на биполарниот релапс, пред сè во спречувањето на враќањето на манијата. Меѓутоа, не се покажал подобар од плацебото во спречување на враќањето на депресијата.

Во 52-неделното плацебо контролирано испитување, кај болни со моментална манична или мешана епизода на биполарно нарушување од тип I кои постигнале одржана ремисија (Y-MRS и MADRS вкупни резултати ≤ 12) со арипипразол (10 mg/ден до 30 mg/ден) со додаток на литиум или валпроат во текот на 12 последователни недели, дополнителниот арипипразол во споредба со дополнителното плацебо се покажал подобар во однос на плацебото со 46% намалување на ризикот (сооднос на ризикот 0,54) во спречување на биполарен релапс, и 65% намалување на ризикот (сооднос на ризикот 0,35%) во спречување на враќањето на манијата. Меѓутоа, арипипразолот не се покажал подобар од плацебото во спречување на враќањето на депресијата. Дополнителниот арипипразол се покажал подобар од плацебото во секундарните мерки на резултатот според CGI-BP бодувањето за вредноста на тежината на болеста (манијата).

Во ова испитување, болните биле поделени во групи на отворена монотерапија со литиум и во групи на монотерапија со валпроат, за да се утврди делумното отсуство на одговор. Болните во текот на минимално 12 последователни недели биле стабилизирани со комбинација на арипипразол и еквивалентен стабилизатор на расположението.

Стабилизираниите болни биле потоа рандомизирани за да ја продолжат терапијата со ист стабилизатор на расположението со двојно слеп арипипразол или плацебо. Во рандомизираната фаза проценети се четири подгрупи на стабилизатори на расположението: арипипразол + литиум; арипипразол + валпроат; плацебо + литиум; плацебо + валпроат.

Каплан-Мајеровите проценти на рекуренција на било која епизода на расположение во адјунктивната терапевска група биле следните: 16% за арипипразол + литиум и 18% за арипипразол + валпроат, во споредба со 45% за плацебо + литиум и 19% за плацебо + валпроат.

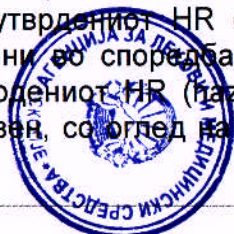
Педијатриска популација

Шизофренија кај адолесценти

Во плацебо контролираното испитување во траење од 6 недели кое вклучувало 302 адолесценти на возраст од 13 до 17 години со позитивни или негативни симптоми, арипипразолот бил поврзан со статистички значајно поголемо подобрување на симптомите на психоза во споредба со плацебо.

При субанализата на болните, адолесценти од 15 до 17 години кои претставувале 74% од целокупно вклучената популација, ефектот на одржување бил забележан во текот на 26-неделното отворено продолжување на испитувањето.

Во 60- до 89 неделното, рандомизирано, двојно-слепо, плацебо контролирано испитување кај адолесценти ($n=146$; возраст 13-17 години) со шизофренија, регистрирана е статистички сигнификантна разлика во стапката на релапсите на психотичните симптоми помеѓу арипипразол (19.39%) и плацебо (37.50%) групите. Утврдениот HR (hazard ratio) изнесувал 0.461 (95% CI, 0.242-0.879) кај целокупната популација. Во анализата на субгрупата утврдениот HR (hazard ratio) изнесувал 0.495 за лицата на возраст од 13-14 години во споредба со 0.454 за лицата на возраст од 15 до 17 години. Меѓутоа, утврдениот HR (hazard ratio) за групата на помлади лица (13-14 години) не бил прецизен, со оглед на малиот број на лица во



таа група (арипипразол, n=29; плацебо=12), и CI за оваа група (ранг од 0.151 до 1.628) не дозволувал изведување на заклучок за терапискиот ефект. Спротивно на тоа, 95% CI за HR кај лицата од постарата субгрупа (арипипразол, n=69; плацебо, n=36) изнесувал 0.242 до 0.879 поради што можело да биде изведен заклучок за постарите лица.

Манични епизоди кај биполарно нарушување тип I кај деца и адолесценти

Арипипразолот е испитуван во текот на 30-неделно испитување контролирано со плацебо во кое учествувале 296 деца и адолесценти (10-17 години), кои ги задоволувале критериумите DSM-IV за биполарно нарушување тип I со манични или мешани епизоди, со психотични карактеристики или без нив, и кои на почетокот на лекувањето имале Y-MRS резултат ≥ 20 . Меѓу болните вклучени во примарната анализа на ефикасност, 139 во тој момент имале дијагностициран ADHD како придружна болест.

Арипипразолот се покажал супериорен во однос на плацебо кога е во прашање промената на вкупниот Y-MRS резултат во 4. и во 12. седмица во однос на почетната вредност. Во *post-hoc* анализата подобрувањето во однос на плацебо било изразено кај болни со ADHD како поврзана придружна болест отколку во групата која немала ADHD и кај која не е забележана разлика во однос на плацебо. Превенција на рекурентност не е утврдена.

Табела 1 Просечно подобрување во однос на почетните вредности на YMRS збирот имајќи го во предвид и психиатрискиот коморбидитет

Психијатриски коморбидитет	4-та недела	12-та недела	ADHD	4-та недела	12-та недела
Арипипразол 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Арипипразол 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Арипипразол 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Арипипразол 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Плацебо (n=52) ^a	7,0	8,2	Плацебо (n=47) ^b	6,3	7,0
Без придружни психијатриски болести	4-та недела	12-та недела	Без ADHD	4-та недела	12-та недела
Арипипразол 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Арипипразол 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Арипипразол 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Арипипразол 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Плацебо (n=18)	9,4	9,7	Плацебо (n=25)	9,9	10,0

^an=51 во 4-та недела

^bn=46 во 4-та недела

Несакани дејства кои најчесто се јавувале во текот на лекувањето кај болни кои примале доза од 30 mg биле екстрапирамидно нарушување (28,3%), сомноленција (27,3%), главоболка (23,2%) и мачнина (14,1%).



Просечната вредност на зголемувањето на телесната тежина во текот на период на лекување од 30 недели изнесувала 2,9 kg во споредба со 0,98 kg кај болни кои примале плацебо.

Раздразливост поврзана со аутистично нарушување кај педијатриските болни (видете го делот 4.2):

Арипипразолот е испитуван кај болни на возраст од 6 до 17 години во две плацебо контролирани испитувања во траење од по осум недели [една флексибилна доза (2-15 mg/ден) и една фиксна доза (5, 10 или 15 mg/ден)], како и во едно 52-седмично отворено испитување. Почетната доза во овие испитувања била 2 mg/ден, по една недела била зголемена на 5 mg/ден, и е зголемувана за по 5 mg/ден неделно, сè до постигнувањето на целната доза. Преку 75% болни биле помлади од 13 години. Арипипразолот покажал статистички значајна подобра ефикасност во однос на плацебо, според резултатите на субскалата на Раздразливост на ABC скалата (Abberant Behavior Checklist). Меѓутоа, клиничкото значење на овој заклучок не е потврдено. Безбедносниот профил вклучува зголемување на телесната тежина и промена на нивото на пролактин. Траењето на студијата на долгорочната безбедност било ограничено на 52 недели. Во здружените испитувања, зачестеноста на ниското ниво на серумските пролактини кај жените (<3 ng/ml) и мажите (<2 ng/ml) кај болни лекувани со арипипразол била 27/46 (58,7%) кај жените, а 258/298 (86,6%) кај мажите. Во плацебо контролираните испитувања, просечната вредност на зголемувањето на телесната маса била 0,4 kg за плацебо и 1,6 kg за арипипразол.

Арипипразолот е испитуван и во плацебо-контролирано испитување со долготрајно следење. По стабилизирањето на состојбата со арипипразол (2-15 mg/ден) во текот на 13-26 недели, болните со стабилен одговор наредните 16 недели се одржувани на арипипразол или се префрлени на плацебо.

Каплан-Мејеровата стапка на релапс во 16-тата недела за болните на арипипразол изнесувала 35%, додека за оние на плацебо била 52%; соодносот на hazard од релапс во текот на тие 16 недели (арипипразол/плацебо) бил 0,57 (не е статистички значајна разлика). Просечното зголемување на телесната тежина кај болните во текот на фазата на стабилизација (најповеќе 26 недели) кај испитаниците на арипипразол изнесувало 3,2 kg, а во втората фаза на испитувањето (16 недели) е забележано дополнително просечно зголемување од 2,2 kg во споредба со 0,6 kg кај болни кои примале плацебо. Екстрапирамидни симптоми во главно се пријавени во текот на фазата на стабилизација кај 17% болни, при што кај 6,5% од болните се појавил и тремор.

Тикови поврзани со Туретовиот синдром кај педијатриските болни (видете го делот 4.2).

Ефикасноста на арипипразол била испитана кај педијатриски испитаници со Туретов синдром (арипипразол: n=99, плацебо: n=44) во рандомизирано, двојно слепо, плацебо-контролирано испитување во траење од 8 недели во текот на кои терапевтските групи примале фиксни дози врз основа на телесната тежина во распон од 5 mg на ден до 20 mg на ден, со почетна доза од 2 mg. Болните биле на возраст од 7 до 17 години и имале просечно 30 бодови на почетокот на испитувањето за вкупниот број на тикови на Јеловата општа скала на тежина на тиковите (Total Tic Score –Yale Global Tic Severity Scale –TTS-YGTSS). Арипипразолот покажа подобрување на скалата TTS-YGTSS од почетната вредност до онаа во 8-та недела од 13,35 во групата која што примала ниска доза (5 mg или

10 mg) и 16,94 во групата која што примала висока доза (10 mg или 20 mg) во споредба со подобрувањето од 7,09 во групата која што примала плацебо.

Ефикасноста на арипипразолот, исто така, била проценета во флексибилен распон на дози од 2 mg на ден до 20 mg на ден со почетна доза од 2 mg кај педијатриски испитаници со Туретов синдром (арипипразол: n=32, плацебо: n=29) во рандомизирано, двојно слепо, плацебо-контролирано испитување во траење од 10 недели спроведено во Јужна Кореа. Болните биле на возраст од 6 до 18 години и имале просечно 29 бодови на скалата TTS-YGTSS на почетокот на испитувањето. Групата која што примала арипипразол покажала подобрување од 14,97 на скалата TTS-YGTSS од почетната вредност до онаа во 10-тата недела, во споредба со подобрувањето од 9,62 во групата која што примала плацебо.

Со оглед на големината на терапевтскиот ефект во однос на големиот ефект на плацебото и нејасните ефекти во поглед на психосоцијалното функционирање, во овие две краткотрајни испитувања не е утврдена клиничко значење на регистрираната ефикасност. Не се достапни податоци за долготрајната ефикасност и безбедност на арипипразолот во ова променливо нарушување.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Арипипразолот добро се апсорбира, со максимални концентрации во плазмата 3-5 часа после примената на дозата. Арипипразолот има минимален предсистемски метаболизам. Апсолутната орална биорасположивост на таблетите е 87%. Оброкот со висок удел на масти нема влијание врз фармакокинетиката на арипипразолот.

Дистрибуција

Арипипразолот широко се дистрибуира во организмот, со привиден волумен на дистрибуција од 4,9 l/kg, што упатува на изразита екстраваскуларна дистрибуција. Во терапевтските концентрации, арипипразолот и дехидроарипипразолот се повеќе од 99% врзани за серумските протеини, првенствено за албумините.

Биотрансформација

Арипипразолот опсежно се метаболизира во црниот дроб, првенствено низ следните три патишта на биотрансформација: дехидрогенација, хидроксилација и N-деалкилација. Врз основа на *ин витро* испитувањата, ензимите CYP3A4 и CYP2D6 се одговорни за дехидрогенацијата и хидроксилацијата на арипипразолот, а N-деалкилацијата се катализира со помош на CYP3A4. Арипипразолот е преобладавајќа активна компонента во системската циркулација. Во состојба на динамичка рамнотежа, активниот метаболит на дехидроарипипразолот претставува околу 40% од AUC на арипипразолот во плазмата.

Елиминација

Просечното полувреме на елиминација на арипипразолот е приближно 75 часа кај брзите метаболизатори на ензимот CYP2D6, и приближно 146 часа кај бавните метаболизатори на ензимот CYP2D6.

Вкупниот телесен клиренс на арипипразолот е 0,7 ml/min/kg и примарно се одвива преку црниот дроб.



По оралната примена на една доза на [¹⁴C]-маркиран арипипразол, приближно 27% од примената радиоактивност било детектирано во урината, а приближно 60% во фецесот.

Помалку од 1% од непроменетиот арипипразол бил излачен со урината, а приближно 18% бил детектирано во фецесот.

Фармакокинетика кај посебни групи на болни

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол кај педијатриските болни на возраст 10 до 17 години била слична како кај возрасни, по корекцијата на разликата во телесната тежина.

Постари болни

Нема разлики во фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол помеѓу здравите постари и помлади возрасни, ниту е откриено влијание на возраста во популациската фармакокинетичка анализа кај болни со шизофренија.

Пол

Нема разлики во фармакокинетиката на арипипразол помеѓу здрави мажи и жени, ниту се откриени влијанијата на полот во популациската фармакокинетичка анализа кај болни со шизофренија.

Пушење

Популациската фармакокинетска евалуација не нашла докази за клинички значајни ефекти на пушењето врз фармакокинетиката на арипипразолот.

Раса

Популациската фармакокинетска евалуација не нашла докази за клинички значајни разлики во фармакокинетиката на арипипразолот во однос на расната припадност.

Оштетувања на бубрезите

Најдено е дека фармакокинетските карактеристики на арипипразол и дехидроарипипразол кај болни со тешка болест на бубрезите е слична на оние кај младите здрави испитаници.

Оштетувања на црниот дроб

Испитувањето со еднократна доза кај испитаници со различни степени на цироза на црниот дроб (Child-Pugh степени A, B и C) не открило значајно влијание на оштетувањата на црниот дроб врз фармакокинетиката на арипипразолот и дехидроарипипразолот, но испитувањето вклучило само три болни со степен C на цироза на црниот дроб, што е недоволно за донесување на заклучоци за метаболичкиот капацитет на истите.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на безбедноста, фармакологија, токсичноста при повторени дози, генотоксичност, карциногеност и токсично влијание врз репродукцијата и развојот.

Во претклиничките испитувања забележани се ефекти само при изложување на дози кои се значајно поголеми од максимално дозволениите кај луѓето, што укажува на

нивното мало значење за клиничката примена. Тука било вклучено следното: дозно-зависна адренотоксичност (акмулација на пигментот на липофусцин и/или губење на паренхимските клетки) кај стаорци по 104 недели со 20 до 60 mg/kg/ден (3 до 10 пати поголема средна вредност на AUC во состојба на динамичка рамнотежа при максимално препорачана хумана доза), и зголемена зачестеност на адренотоксичните карциноми и комбинирани адренотоксичните аденом/карциноми кај женките стаорци со 60 mg/kg/ден (10 пати поголема средна вредност на AUC во состојба на динамичка рамнотежа при максимална препорачана хумана доза). Највисоки дози кои не предизвикале појава на тумор кај женките стаорци биле 7 пати поголеми од препорачаните дози за луѓето.

Дополнителен наод била холелитијазата како последица на преципитацијата на сулфат-конјугатот на хидрокси метаболитот на арипипразолот во жолчката на мајмуните по повеќекратно орално дозирање со 25 до 125 mg/kg/ден (1 до 3 пати поголема средна вредност на AUC во состојба на динамичка рамнотежа при максимална препорачана клиничка доза или 16 до 81 пати поголема доза од максималната препорачана хумана доза, изразена во mg/m²). Меѓутоа, концентрациите на сулфат-конјугатот на хидроксиарипипразолот во жолчката на човекот, при најголема препорачана дневна доза од 30 mg на ден, не изнесувале повеќе од 6% од концентрацијата најдена во жолчката на мајмуните во 39-неделната студија, и се далеку под (6%) своите граници на *ин витро* растворливост.

Во испитувањата со повторени дози кај млади стаорци и кучиња, токсичниот профил на арипипразолот бил споредлив со оној забележан кај возрасните животни и немало невротоксичност или штетни ефекти врз развојот.

Врз основа на резултатите од широк спектар на стандардни испитувања на генотоксичност, арипипразолот не се смета за генотоксичен. Арипипразолот не ја намалил плодноста во репродуктивните испитувања на токсичноста. Токсичните ефекти врз развојот, вклучувајќи ја дозно-зависната задоцнета фетална осификација и можните тератогени ефекти, биле забележани кај стаорци во дози кои резултирале со субтераписко изложување (врз основа на AUC), како и кај зајаци при дози кои резултирале со изложувања 3 и 11 пати поголеми од просечните вредности на AUC во состојба на динамичка рамнотежа, при максимална препорачана клиничка доза. Токсичноста за женката се појави при дози слични на оние кои предизвикуваат токсичен ефект врз развојот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

TREFERO® 10 mg перорална дисперзибилна таблета

- Манитол
- Малтодекстрин
- Целулоза микрокристална (Avicel PH 101)
- Кросповидон (Polyplasdone XL-10)
- Натриум хидроген карбонат
- Винска киселина
- Силициум диоксид, колоиден, безводен (Aerosil 200)
- Сахарин натриум
- Ванила крем арома



- Магнезиум стеарат (растително потекло)
- Железен (III)-оксид, црвен

TREFERO® 15 mg перорална дисперзибилна таблета

- Манитол
- Малтодекстрин
- Целулоза микрокристална (Avicel PH 101)
- Кросповидон (Polyplasdone XL-10)
- Натриум хидроген карбонат
- Винска киселина
- Силициум диоксид, колоиден, безводен (Aerosil 200)
- Сахарин натриум
- Ванила крем арома
- Магнезиум стеарат (растително потекло)
- Железен (III)-оксид, жолт

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

3 години од датумот на производство.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот не бара посебни услови за чување.

Да се чува во оригинално пакување со цел заштита од влага.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

TREFERO® 10 mg перорална дисперзибилна таблета

Внатрешно пакување: блистер (oPA/Al/PVC//Al) кој содржи 10 перорални дисперзибилни таблети.

Надворешно пакување: сложива картонска кутија која содржи 3 блистери со вкупно 30 (3 x 10) перорални дисперзибилни таблети и упатство за употреба.

TREFERO® 15 mg перорална дисперзибилна таблета

Внатрешно пакување: блистер (oPA/Al/PVC//Al) кој содржи 10 перорални дисперзибилни таблети.

Надворешно пакување: сложива картонска кутија која содржи 3 блистери со вкупно 30 (3 x 10) перорални дисперзибилни таблети и упатство за употреба.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

Неупотребениот лек се уништува према важечките прописи.



**7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА
ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА ПРЕТСТАВНИШТВО
СКОПЈЕ, ул. Јадранска Магистрала бр.31, Скопје, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

**9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА
ОДОБРЕНИЕТО**

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2018 год.

