

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

AZOLAR / АЗОЛАР 10 mg таблети
AZOLAR / АЗОЛАР 15 mg таблети
AZOLAR / АЗОЛАР 30 mg таблети
aripiprazole

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

АЗОЛАР 10 mg таблети: една таблета содржи 10 mg арипипразол.
АЗОЛАР 15 mg таблети: една таблета содржи 15 mg арипипразол.
АЗОЛАР 30 mg таблети: една таблета содржи 30 mg арипипразол.

Помошна материја со познат ефект:

АЗОЛАР 10 mg таблети: Една таблета содржи 61,23 mg лактоза монохидрат.
АЗОЛАР 15 mg таблети: Една таблета содржи 91,53 mg лактоза монохидрат.
АЗОЛАР 30 mg таблети: Една таблета содржи 183,69 mg лактоза монохидрат.

За целосен состав видете поглавје 6. 1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

АЗОЛАР 10 mg таблета е правоаголна, биконвексна, светло розова таблета со разделна линија на едната страна. Таблетата може да се подели на еднакви дози.
АЗОЛАР 15 mg таблета е кружна, рамна, светло жолта таблета.
АЗОЛАР 30 mg таблета е кружна, биконвексна, светло розова таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

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

АЗОЛАР е индициран за лекување на умерени до тешки манични епизоди кај биполарно нарушување од тип I и за превенција на нови манични епизоди кај возрасни лица со претежно манични епизоди кои претходно одговориле на лекувањето со арипипразол (видете го поглавјето 5.1).

АЗОЛАР 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 12 седмици (видете го поглавјето 5.1).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање



Возрасни

Шизофренија

Препорачана почетна доза на арипипразол е 10 или 15 mg/ден, со доза на одржување од 15 mg/ден дневно која се применува еднаш дневно независно од оброците.

Арипипразолот е ефикасен во опсег на дози од 10 до 30 mg на ден. Не се покажало дека дози поголеми од 15 mg дневно имаат поголема делотворност, иако на одделни болни може да им користат повисоки дози. 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 и се употребува еднаш на ден, независно од оброците, во форма на монотерапија или комбинирана терапија (видете го поглавјето 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 релапс на манични епизоди при биполарно нарушување тип I

За превенција на релапс на манични епизоди кај болни кои веќе употребувале арипипразол во форма на монотерапија или комбинирана терапија, продолжете со примена на терапијата во иста доза. Приспособување на дневната доза, вклучувајќи го и намалувањето на дозата, треба да се разгледа врз основа на клиничкиот статус на болниот.

Педијатриска популација

Шизофренија кај адолесценти на возраст од 15 години и постари

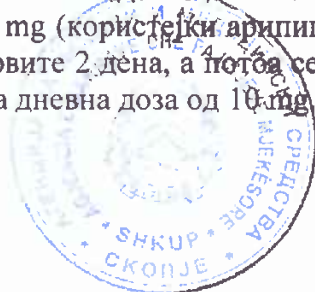
Препорачаната доза за арипипразол е 10 mg/ден применета еднаш дневно независно од оброкот. Лекувањето мора да започне со доза од 2 mg (користејќи арипипразол орален раствор 1 mg/ml од друг производител) во текот на првите 2 дена, а потоа се титрира до 5 mg во следните 2 дена за да се постигне препорачаната 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 поглавјето 5.1).

Арипипразолот е ефикасен во опсег на дози од 10 до 30 mg на ден. Не се покажа дека дневни дози поголеми од 10 mg имаат поголема делотворност, 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 поглавјата 4.8 и 5.1).

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

Препорачана доза за арипипразол е 10 mg/ден применета еднаш дневно независно од оброкот. Лекувањето мора да се започне со доза од 2 mg (користејќи арипипразол орален раствор 1 mg/ml од друг производител) 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 седмици. Не е докажано дека дози поголеми од 10 mg дневно имаат поголема делотворност, 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 телесна тежина (видете го поглавјето 4.8). Дози поголеми од 10 mg/ден затоа треба да се применуваат само во исклучителни случаи и со строг клинички надзор (видете ги поглавјата 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 поглавјата 4.8 и 5.1).

Раздразливост поврзана со аутистично нарушување

Делотворноста и безбедноста на лекот АЗОЛАР кај деца и адолесценти помлади од 18 години не се уште утврдени. Моментално достапните податоци опишани се во поглавјето 5.1, меѓутоа не е возможно да се даде препорака за дозирањето.

Тикови поврзани со Туретов синдром

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

Посебни популации

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Не е потребно приспособување на дозата кај болни со благо до умерено оштетување на функцијата на црниот дроб. Кај болни со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб, достапните податоци не се доволни за изработка на препорака. Кај тие болни дозирањето треба да се спроведе со претпазливост. Меѓутоа, максималната дневна доза од 30 mg кај болни со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб треба да се употребува со претпазливост (видете го поглавјето 5.2).

Оштетување на функцијата на бубрезите

Не е потребно приспособување на дозата кај болни со оштетена функција на бубрезите.

Постари лица

Безбедноста и делотворноста на лекот АЗОЛАР при шизофренија или манични епизоди при биполарно нарушување тип I кај болни на возраст од 65 години и повеќе не се утврдени. Со оглед на поголемата осетливост на оваа популација, потребно е да се разгледа примена на пониска почетна доза кога тоа го дозволуваат клиничките фактори (видете го поглавјето 4.4).

Пол

Не е потребно да се приспособува дозата кај жени во споредба со мажи (видете го поглавјето 5.2).

Пушење



Со оглед на метаболички пат на арипипразолот не е потребно приспособување на дозата кај пушачи (видете го поглавјето 4.5).

Приспособување на дозата заради интеракции

Кога истовремено со арипипразол се употребуваат јаки инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, треба да се намали дозата на арипипразол. Кога ќе се прекине со употребата на инхибиторите на ензимите CYP3A4 или CYP2D6 како дел од комбинираниот терапија, тогаш дозата на арипипразол треба да се зголеми (видете го поглавјето 4.5).

Кога истовремено со арипипразол се употребуваат јаки индуктори на CYP3A4, дозата на арипипразол треба да се зголеми. Кога ќе се прекине со употребата на индукторите на CYP3A4 како дел од комбинираниот терапија, тогаш дозата на арипипразол треба да се намали до препорачаната доза (видете го поглавјето 4.5).

Начин на употреба

АЗОЛАР е наменет за перорална примена.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон активната материја или кон некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

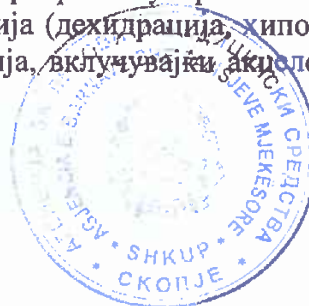
Може да биде потребно неколку дена до неколку седмици терапија со антипсихотици пред да настапи подобрување на клиничката состојба на болниот. За време на тој период, болните треба да бидат под строг надзор.

Суицидалност

Појавата на суицидално однесување е својствена кај психози и нарушувања на расположението и кај некој случај била пријавена рано по почетокот или промената на терапијата со антипсихотици, вклучувајќи ја терапијата со арипипразол (видете го поглавјето 4.8). Високоризичните болни треба строго да се надгледуваат при лекување со антипсихотици.

Кардиоваскуларни нарушувања

Арипипразолот треба да се дава со претпазливост на болни со позната кардиоваскуларна болест (инфаркт на миокардот или исхемиска болест на срцето или нарушувања на спроводливоста во историјата на болеста), цереброваскуларни болести и состојби кои можат да предиспонираат развој на хипотензија (деhidрација, хиповолемија и лекување со антихипертензивни лекови) или хипертензија, вклучувајќи акцилерирана или малигна хипертензија.



Со примената на антипсихотици пријавени се случаи на венска тромбоемболија (ВТЕ). Бидејќи болните лекувани со антипсихотици често веќе имаат стекнати ризични фактори за развој на ВТЕ, пред и за време на лекувањето со арипипразол и треба да се утврдат сите можни ризични фактори за ВТЕ и треба да се преземат превентивни мерки.

Продолжување на QT интервалот

При клиничките испитувања на арипипразол, инциденцијата на продолжувањето на QT интервалот била споредлива со плацебото. Арипипразолот треба да се користи со претпазливост кај болни кои во семејната анамнеза имаат продолжување на QT интервалот (видете го поглавјето 4.8).

Тардивна дискинезија

при клиничките испитувања во траење на една година или пократко, дискинезија поврзана со лекувањето е помалку често пријавено несакано дејство за време на лекувањето со арипипразол. Ако кај болни кои употребуваат арипипразол се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија, треба да се разгледа намалување на дозата или прекинување на терапијата (видете го поглавјето 4.8). Тие симптоми можат со тек на времето да се влошат, или дури можат да се развијат и по прекинување на лекувањето.

Други екстрапирамидни симптоми

Кај педијатриски клинички испитувања на арипипразолот 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 смртоносна група на симптоми поврзана со антипсихотици. При клиничките испитувања пријавени се ретки случаи на НМС за време на лекувањето со арипипразол. НМС клинички се манифестира со хиперпирексија, со ригидитет на мускулите, промената на менталниот статус и знаци на автономна нестабилност (неправилан пулс или крвен притисок, тахикардија, дијфореза и срцева дисритмија). Дополнителните знаци можат да вклучат зголемена вредност на креатин фосфокиназата, миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутно затајување на бубрезите. Меѓутоа, биле пријавени и зголемена креатин фосфокиназа и рабдомиолиза кои не се нужно поврзани со НМС. Ако болниот развие знаци или симптоми кои укажуваат на НМС, или необјаслива висока телесна температура без дополнителни клинички манифестации на НМС, употребата на сите антипсихотици, вклучувајќи и арипипразол, мора да се прекине.

Напади

При клиничките испитувања помалку често се пријавени случаи на напади за време на лекувањето со арипипразол. Затоа арипипразолот треба да се користи со претпазливост кај болни кои во семејната анамнеза имаат конвулзивно нарушување или имаат состојба поврзана со напади (видете го поглавјето 4.8).



Постари болни со психоза поврзана со деменција

Зголемен морталитет

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

Цереброваскуларни несакани дејства

При тие исти испитувања, кај болни (просечна старост: 84 години; распон: 78-88 години) биле пријавени цереброваскуларни несакани дејства (на пр. мозочен удар, транзиторен исхемичен атак), вклучувајќи и смртни случаи. Цереброваскуларни несакани дејства биле пријавени кај вкупно 1,3% болни лекувани со арипипразол во споредба со 0,6% болни кои при тие испитувања примале плацебо. Наведената разлика не била статистички значајна. Меѓутоа, при едно од тие испитувања – испитување на фиксна доза – постоела значајна поврзаност помеѓу одговорот на дозата и цереброваскуларни несакани дејства кај болни лекувани со арипипразол (видете го поглавјето 4.8).

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

Хипергликемија и шеќерна болест

Хипергликемија, која во некои случаи е изразена и поврзана со кетоацидоза и хиперосмоларна кома или смрт, пријавена е кај болни лекувани со атипични антипсихотици, вклучувајќи го и арипипразолот. Ризични фактори кои можат да ги предиспонираат болните за сериозни компликации вклучуваат прекумерна телесна тежина и шеќерна болест во семејната анамнеза. При клиничките испитувања со арипипразол немало значајни разлики во стапките на инциденца на несаканите дејства поврзани со хипергликемијата (вклучувајќи и шеќерна болест) ни при абнормални лабораториски вредности на гликемијата во однос со плацебото. Точната процена на ризик од несакани дејства поврзани со хипергликемијата кај болни лекувани со арипипразол и други атипични антипсихотици не е достапна, така што не може да се работи директна споредба. Болните лекувани со кој било антипсихотик, вклучувајќи го арипипразолот, треба да се набљудуваат заради можна појава на знаци и симптоми на хипергликемија (како што се полидипсија, полиурија, полифагија и слабост), а болните со шеќерна болест или со ризични фактори за шеќерна болест треба редовно да се контролираат заради можно влошување на регулацијата на глукозата (видете го поглавјето 4.8).

Преосетливост

Арипипразолот може да предизвика реакции на преосетливост, чии карактеристики се алергиски симптоми (видете го поглавјето 4.8).



Зголемување на телесната тежина

Зголемување на телесната тежина е вообичаено кај болни со шизофренија и биполарна манија, заради коморбидитетот, употребата на антипсихотици за кои предизвикуваат пораст на телесната тежина и лошите животни навики, што може да доведе до тешки компликации. Зголемувањето на телесната тежина кај болни на кои им бил препишан арипипразол било пријавено во период по ставањето на лекот во промет. Кога е присутно, обично се гледа кај оние со значајни ризични фактори како што се шеќерна болест, нарушувања на тироидната жлезда или питуитарен аденом во анамнезата. При клинички испитувања не е покажано дека арипипразолот предизвикува клинички значајно зголемување на телесната тежина кај возрасни лица (видете го поглавјето 5.1).

При клинички испитувања со адолесцентни болни со биполарна манија, се покажало дека арипипразолот е поврзан со зголемување на телесната тежина по 4 седмици 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 поглавјето 4.8).

Дисфагија

Нарушувањето на мотилитетот на хранопроводот и аспирацијата поврзани се со примената на антипсихотици, вклучувајќи го и арипипразолот. Арипипразолот треба да се употребува претпазливо кај болни со ризик од аспирациско воспаление на белите дробови.

Патолошко коцкање и други нарушувања на контрола на нагони

Болните можат да почувствуваат засилени нагони, особено за коцкање, и неможност на контролирање на тие нагони, додека употребуваат арипипразол. Други нагони кои се забележани вклучуваат: засилен сексуален нагон, компулсивно купување, компулсивно прејадување (англ. *binge eating*) како и други импулсивни и компулсивни однесувања. Важно е лекарите кои го препишуваат лекот конкретно да ги прашаат болните или нивните старатели дали развиле нов или зголемен нагон за коцкање, сексуален нагон, компулсивно купување, компулсивно прејадување или други нагони додека се лекуваат со арипипразол. Потребно е да се земе предвид дека симптомите на нарушувањето на контролата на нагоните можат да бидат поврзани со основното нарушување; меѓутоа, во некои случаи забележано е престанување на нагоните со намалувањето на дозата или по престанувањето на примената на лекот. Ако не се препознаат, нарушувањата на контролата на нагоните можат да му наштетат на болниот, а и на другите. Ако болниот развие такви нагони додека употребува арипипразол, разгледајте намалување на дозата или престанување со примена на лекот (видете го поглавјето 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 стимуланти; затоа е потребно исклучителна претпазливост при истовремена примена на тие два лека.

Паѓања



Арипипразолот може да предизвика сомноленција, постурална хипотензија како и моторичка и сензоричка нестабилност, кое може да доведе до паѓања. Потребна е претпазливост при лекување на болни со зголемен ризик и треба да се разгледа примена на помала почетна доза (на пр. кај постари болни или болни со нарушена здравствена состојба, видете го поглавјето 4.2).

Лактоза

АЗОЛАР таблетите содржат лактоза. Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактоза, со целосен недостаток на лактаза или малапсорпција на глукоза и галактоза не би смееле да го земаат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Поради антагонистичкото дејство на α_1 - адренергични рецептори, арипипразол може да го зголеми влијанието на определени антихипертензивни лекови.

Со оглед на примарните ефекти на арипипразолот врз централниот нервен систем (ЦНС), неопходна е претпазливост кога арипипразолот се употребува во комбинација со алкохол или со други лекови кои влијаат врз ЦНС и чии несакани дејства, како што е седација, се преклопуваат (видете го поглавјето 4.8).

Ако арипипразолот се употребува истовремено со лекови кои предизвикуваат продолжување на QT интервалот или нерамнотежа на електролитите, неопходна е претпазливост.

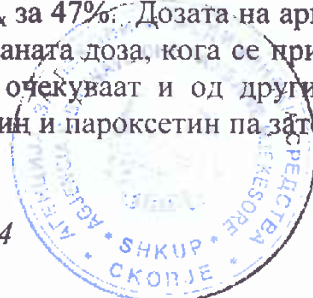
Потенцијал на други лекови да влијаат врз арипипразол

Фамотидин, блокатор на желудочната киселина и антагонист на H_2 рецепторот, ја намалува стапката на апсорпција на арипипразол, но тој ефект не се смета за клинички значаен. Арипипразол се метаболизира низ повеќе патишта, вклучувајќи ги ензимите на CYP2D6 и CYP3A4, но не и ензимите на CYP1A па затоа не е потребно приспособување на дозата кај пушачи.

Кинидин и други инхибитори на CYP2D6

При клиничките испитувања на здрави испитаници, силниот инхибитор CYP2D6 (кинидин) ја зголеми површината под кривата (AUC) на арипипразолот за 107%, додека максималната концентрација (C_{max}) остана непроменета. AUC на дехидро-арипипразолот, активен метаболит, се намали за 32%, а C_{max} за 47%. Дозата на арипипразолот треба да се намали на приближно половина од пропишаната доза, кога се применува истовремено со кинидин. Сличните дејства можат да се очекуваат и од други силни инхибитори на ензимите на CYP2D6, како што се флуоксетин и пароксетин па затоа треба да се спроведат слични намалувања на дозата.

Кетоконазол и други инхибитори на CYP3A4



При клиничкото испитување на здрави испитаници, силниот инхибитор CYP3A4 (кетоконазол) го зголемил AUC на арипипразолот за 63%, а C_{max} за 37%. AUC на дехидро-арипипразолот се зголемил за 77%, а C_{max} за 43%. Кај бавните CYP2D6 метаболизатори, истовремената примена на силните инхибитори на CYP3A4 може да резултира со поголеми концентрации на арипипразол во плазмата во однос на оние кај брзите CYP2D6 метаболизатори. Кога се разгледува можноста за истовремена примена на кетоконазол или други силни инхибитори на ензимот CYP3A4 со арипипразол, можната корист од истовремената примена треба да ги надминува можните ризици за болниот. Кога арипипразол се применува заедно со кетоконазол, дозата на арипипразол треба да се намали на приближно половина од пропишаната доза. Сличните дејства можат да се очекуваат и од други силни инхибитори на CYP3A4, како што се итраконазол и инхибитори на HIV протеазата, па поради тоа треба да се спроведат слични намалувања на дозата (видете го поглавјето 4.2). По прекилот на примена на инхибиторите на CYP2D6 или CYP3A4, дозата на арипипразол треба да се зголеми на нивото какво што беше пред започнувањето со истовремената терапија со тие лекови. Кога слабите инхибитори на CYP3A4 (на пр. дилтиазем) или CYP2D6 (на пр. есциталограм) се употребуваат истовремено со арипипразол, можат да се очекуваат умерени зголемувања на концентрација на арипипразол во плазмата.

Карбамазепин и други индуктори на CYP3A4

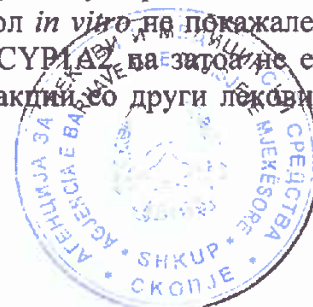
По истовремената примена на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4, и перорален арипипразол кај болни со шизофренија или шизоафективно нарушување, геометриски одредена средна вредност C_{max} на арипипразол беше помала за 68%, а на AUC за 73% во споредба со оние кога арипипразол (30 mg) се применуваше сам. Слично на тоа, геометриски одредена средна вредност C_{max} на дехидро-арипипразол по заедничката примена со карбамазепин беше помала за 69%, а на AUC за 71% од оние по лекувањето само со арипипразол. Дозата на арипипразол треба двојно да се зголеми кога со арипипразол истовремено се применува карбамазепин. Сличните дејства можат да се очекуваат и при истовремената примена на арипипразол и други индуктори на CYP3A4 (како што се рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренз, невирапин и кантарион) па затоа треба да се спроведат слични зголемувања на дозата. По прекинувањето на примената на силните индуктори на CYP3A4, дозата на арипипразол треба да се намали на препорачаната.

Валпроат и литиум

Кога истовремено со арипипразол се применуваа валпроат или литиум, немаше клинички значајни промени во концентрации на арипипразол па затоа не е потребно приспособување на дозата кога валпроат или литиум се применуваат со арипипразол.

Потенцијалот на арипипразол да влијае врз други лекови

При клиничките испитувања, дозите на арипипразол од 10 до 30 mg/ден немале значаен ефект врз метаболизмот на супстратот на CYP2D6 (однос декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) ниту врз CYP3A4 (декстрометорфан). Освен тоа, арипипразол и дехидро-арипипразол *in vitro* не покажале потенцијал да го менуваат метаболизмот посредуван со ензимот CYP1A2 па затоа не е веројатно дека арипипразол ќе предизвика клинички важни интеракции со други лекови кои се метаболизираат преку наведените ензими.



Кога арипипразол се применувал истовремено со валпроат, литиум или ламотригин, немало клинички важни промени во концентрациите на валпроат, литиум ниту ламотригин.

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 поглавјето 4.8).

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Не постојат адекватни и добро контролирани испитувања на арипипразол кај бремени жени. Пријавени се конгенитални аномалии, меѓутоа, причинско-последователната врска на тие аномалии со арипипразол не можеше да се утврди. При испитувањата на животните не можеше да се исклучи можната развојна токсичност (видете го поглавјето 5.3). Болните треба да се советуваат да го известат својот лекар во случај ако за време на лекување со арипипразол забременат или планираат да забременат. Поради недоволните информации за безбедноста на примената кај луѓето и загрижувачките резултати на испитувањата на репродуктивната токсичност кај животни, овој лек не смее да се применува за време на бременост, освен ако очекуваната корист за мајката јасно го оправдува можниот ризик за фетусот.

Новороденчињата, изложени на антипсихотици (вклучувајќи и арипипразол) во текот на третото тримесечје од бременоста, по породувањето се под ризик од несакани дејства, вклучувајќи екстрапирамидни и/или симптоми на апстиненција, кои можат да се разликуваат во тежината и траењето. Пријавени се агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, сомноленција, респираторен дистрес или нарушување на хранењето. Последично, новороденчињата треба внимателно да се следат (видете го поглавјето 4.8).

Доење

Арипипразол се излучува во мајчиното млеко кај луѓето.

Потребно е да се одлучи дали ќе се прекине доењето или ќе се прекине лекувањето/ќе се воздржи од лекувањето со арипипразол земајќи ја предвид користа на доењето за детето и користа на лекувањето за жената.

Плодност

Врз основа на податоците од испитувањата на репродуктивната токсичност, арипипразол не ја наруши плодноста.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ



Арипипразолот малку до умерено влијае врз способноста за управување со возила и работа на машини поради можни влијанија врз нервниот и видниот систем, како што се седација, сомноленција, синкопа, замаглен вид, диплопија (видете го поглавјето 4.8).

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Краток преглед на безбедносниот профил на лекот

Најчесто пријавувани несакани дејства при со плацебо контролираните испитувања се акатизија и мачнина, од кои секоја се јавува во повеќе од 3% болни лекувани со орален арипипразол.

Табеларен список на несакани дејства

Инциденцијата на несаканите дејства поврзани со терапијата со арипипразол е покажана во подолу наведената табела. Табелата е врз основа на несаканите дејства пријавени за време на клиничките испитувања и/или по ставањето на лекот во промет.

Сите несакани дејства се наведени според класификација на органските системи и зачестеност: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 10\ 000$) и непознато (не може да се процени од достапните податоци). Во рамките на секоја група на зачестеност, несаканите дејства се прикажани во низ кој опаѓа според сериозноста.

Зачестеноста на несаканите дејства забележани по ставањето на лекот во промет не може да се одреди бидејќи се изведени од спонтани пријави. Како последица на тоа, зачестеноста на овие несакани дејства се наведува како „непозната“.

	Често	Помалку често	Непознато
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем			леукопенија неутропенија тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем			алергиски реакции (на пр. анафилаксија, ангиоедем вклучувајќи отечен јазик, едем на јазикот, едем на лицето, јадеж или уртикарија).
Ендокрини нарушувања		хиперпролактинемија	дијабетична хиперосмоларна кома, дијабетична кетоацидоза
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	шекерна болест	хипергликемија	хипонатриемија, анорексија
Психијатриски нарушувања	несоница анксиозност немир	депресија хиперсексуалност	риск за самоубиство, суицидни мисли и извршено самоубиство (видете го поглавјето 4.4).



	Често	Помалку често	Непознато
			патолошко коцкање, нарушувања на контролата на нагоните, компулсивно прејадување, компулсивно купување, пориоманија, агресија, агитација, нервоза
Нарушувања на нервниот систем	акатизија, екстрапирамидално нарушување, тремор, главоболка, седација, сомноленција, вртоглавица	тардивна дискинезија дистонија	невролептичен малиген синдром (НМС), конвулзии од типот гранд-мал, серотонински синдром, нарушување на говорот
Нарушувања на очите Срцеви нарушувања	замаглен вид	диплопија, фотофобија тахикардија	окулогирна криза ненадејна необјаслива смрт, <i>torsades de pointes</i> , вентрикуларни аритмии, срцев удар, брадикардија
Васкуларни нарушувања		ортостатска хипотензија	венска тромбоемболија (вклучувајќи белодробна емболија и длабока венска тромбоза), хипертензија, синкопа
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		икање	аспирациска пневмонија, ларингоспазам, орофарингеален спазам
Нарушувања на дигестивниот систем	констипација, диспепсија, мачнина, хиперсекреција на плунката, повраќање		панкреатитис, дисфагија, пролив, непријатност во абдоменот, непријатност во желудникот
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката			затајување на црниот дроб, хепатитис, жолтица
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво			исипување, фотосензитивна реакција, алопеција, хиперхидроза
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво			рабдомиолиза, миалгија, вкочанетост



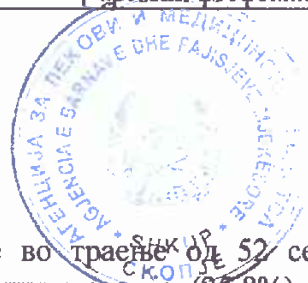
	Често	Помалку често	Непознато
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем			уринарна инконтиненција, ретенција на урината
Состојби поврзани со бременост, леунство и перинатален период			синдром на апстиненција од лекот кај новороденчиња (видете го поглавјето 4.6)
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките			пријапизам
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба	замор		Нарушувања на регулацијата на температурата (на пр. хипотермија, пирексија), болка во градниот кош, периферен едем
Испитувања			намалена телесна тежина, зголемување на телесната тежина, зголемени вредности на аланин аминотрансферазата, зголемени вредности на аспартат аминотрансферазата, зголемени вредности на гама-глутамил трансферазата, продолжен QT интервал, зголемена глукоза во крвта, зголемен гликолизиран хемоглобин, флукуација на гликоза во крвта, зголемена вредност на креатин фосфокиназа

Опис на одбрани несакани дејства

Возрасни

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

Шизофренија: при долготрајно контролирано испитување во траење од 52 седмици, болните лекувани со арипипразол имале пониска вкупна инциденција (25,8%) на EPS вклучувајќи паркинсонизам, акатизија, дистонија и дискинезија во споредба со оние лекувани со халоперидол (57,3%). При долготрајното со плацебо контролирано испитување во траење од 26 седмици, инциденција на ЕПС била 19% кај болни лекувани со арипипразол и 13,1% кај болни кои примале плацебо. При долготрајното контролирано



испитување од 26 седмици, инциденција на ЕПС била 14,8% кај болни лекувани со арипипразол и 15,1% кај болни лекувани со оланзапин.

Манични епизоди при биполарно нарушување тип I

При контролирано испитување во траење од 12 седмици, инциденција на ЕПС била 23,5% кај болни лекувани со арипипразол и 53,3% кај болни лекувани со халоперидол. При друго испитување од 12 седмици, инциденција на ЕПС била 26,6% кај болни лекувани со арипипразол и 17,6% кај болни лекувани со литиум. При долготрајната фаза на терапија на одржување во траење од 26 седмици во рамките на едно со плацебо контролирано испитување, инциденција на ЕПС била 18,2% кај болни лекувани со арипипразол и 15,7% кај болни кои примале плацебо.

Акатизија

При испитувањата контролирани со плацебо, инциденција на акатизија кај биполарни болни била 12,1% при лекување со арипипразол и 3,2% со плацебо. Кај болни со шизофренија, инциденцијата на акатизија била 6,2% при лекување со арипипразол и 3,0% со плацебо.

Дистонија

Ефект на класата: симптоми на дистонија, продолжени абнормални контракции на мускулните групи, можат да се јават кај поосетливи поединци за време на првите неколку дена од лекувањето. Симптомите на дистонија вклучуваат спазам на мускулите на вратот, кои понекогаш се развиваат до стегање на грлото, тешкотии при голтањето, тешкотии при дишењето и/или протрузии на јазикот. Иако тие симптоми можат да се јават и при ниски дози, почести и потешки се при висока потенциност и при повисоки дози на првата генерација на антипсихотици. Повисок ризик од акутна дистонија е забележан кај мажите и помладите возрасни групи.

Пролактин

При клиничките испитувања во одобрените индикации и по ставањето на лекот во промет, забележано е и зголемување и намалување на пролактин во серумот со арипипразол во споредба со почетните вредности (видете го поглавјето 5.1).

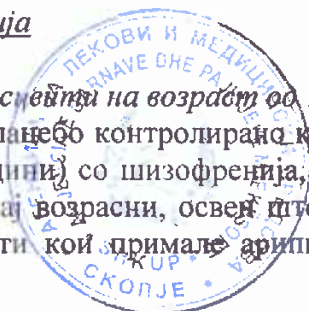
Лабораториски параметри

Споредбите помеѓу арипипразолот и плацебото во удели на болните кај кои се развиле потенцијално клинички значајни промени во рутинските лабораториски анализи и параметри на липиди (видете го поглавјето 5.1) не биле откриени никакви медицински важни разлики. Зголемувањата на вредноста на СРК (креатин фосфокиназа), генерално со минлива и асимптоматска природа, биле забележани кај 3,5% болни лекувани со арипипразол во споредба со 2,0% болни кои примале плацебо.

Педијатриска популација

Шизофренија кај адолесценти на возраст од 15 години и постари

При краткотрајно со плацебо контролирано клиничко испитување во кое учествувале 302 адолесценти (13-17 години) со шизофренија, зачестеноста и видот на несаканите дејства биле слични со оние кај возрасни, освен што следните несакани дејства биле пријавени почесто кај адолесценти кои примале арипипразол отколку кај возрасни кои примале



арипипразол (и почесто отколку со плацебо): сомноленција/седација и екстрапирамидно нарушување биле пријавени многу често ($\geq 1/10$), додека често биле пријавени сува уста, зголемен апетит и ортостатска хипотензија ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Безбедносниот профил при 26-седмично отворено продолжение на испитување бил сличен на оној забележан за време на краткотрајно, со плацебо контролирано испитување.

Безбедносниот профил при долготрајното, двојно слепо, со плацебо контролирано испитување исто така бил сличен, освен што следните несакани дејства биле забележани почесто отколку кај педијатриски болни кои земале плацебо: често ($\geq 1/100$, $< 1/10$) биле забележани намалена телесна тежина, зголемен инсулин во крвта, аритмија и леукопенија.

Во вкупната испитувана популација на адолесценти со шизофренија (на возраст од 13 до 17 години) кои примале лек во траење од 2 години, инциденцијата на ниски нивоа на пролактин во серумот кај девојки (< 3 ng/ml) изнесувала 29,5 %, а кај момчиња (< 2 ng/ml) 48,3 %. Во 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 %.

При две долготрајни испитувања кај адолесценти (на возраст од 13 до 17 години) со шизофренија и кај болни со биполарно нарушување лекувани со арипипразол, инциденцијата на ниски нивоа на пролактин во серумот кај девојки (< 3 ng/ml) изнесувала 37,0 %, а кај момчиња (< 2 ng/ml) 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 (инциденцијата 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. седмица односно 5,8 kg за арипипразол и 2,3 kg за плацебо во 30. седмица.

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 седмици, инциденцијата на ниски вредности на пролактинот во серумот изнесувала 28,0% кај девојчињата (< 3 ng/ml) и 53,3% кај момчињата (< 2 ng/ml).

Патолошко коцкање и други нарушувања на контрола на нагони



Кај болни лекувани со арипипразол можат да се развијат патолошко коцкање, хиперсексуалност, компулсивно купување и компулсивно прејадување (видете го поглавјето 4.4).

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Знаци и симптоми

При клиничките испитувања и искуствата по ставањето на лекот во промет, кај возрасни болни биле утврдени случајни или намерни акутни предозирања само со арипипразол во дозите кои според проценка изнесувале до 1260 mg без смртни резултати. Потенцијално медицински важни знаци и симптоми кои биле забележани вклучувале летаргија, зголемен крвен притисок, сомноленција, тахикардија, мачнина, повраќање и пролив. Освен тоа, примени се и пријави на случајно предозирање со самиот арипипразол (до 195 mg) кај деца, ама без смртен резултат. Потенцијално медицински сериозни знаци и симптоми кои биле пријавени вклучувале сомноленција, минливо губење на свеста и екстрапирамидни симптоми.

Третирање при предозирање

Третирањето при предозирањето треба да се насочи кон супортивна терапија, одржување на проодноста на дишните патишта, оксигенација и вентилација, како и решавање на симптомите. Треба да се разгледа и можноста за предозирање со поголем број на лекови. Затоа веднаш треба да се започне со кардиоваскуларен надзор и да се вклучи континуирано електрокардиографско следење за да се откријат можните аритмии. По потврда или сомнеж на предозирање со арипипразол, треба да се продолжи со строг лекарски надзор и следење на болниот до закрепнувањето.

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

Хемодијализа

Иако нема податоци за ефектот на хемодијализата при лекувањето на предозирањето со арипипразол, не е веројатно дека хемодијализата би можела да биде корисна при лекувањето на предозирањето бидејќи арипипразол во голема мерка се врзува за протеините во плазмата.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМСКИ ОСОБИНИ

Фармакотерапевтска група: Психолептици, други антипсихотици
АТС ознака: N05AX12

Механизам на дејство

Предложеното толкување на делотворноста на арипипразолот во шизофренија и биполарно нарушување тип I е она посредувано со комбинацијата на делумниот агонизам со допаминските D₂ и серотонинските 5HT_{1a} рецептори и антагонизмот на серотонинските 5HT_{2a} рецептори. Арипипразолот покажал антагонистички својства кај животинските модели со допаминергична хиперактивност и агонистички својства кај животинските модели со допаминергична хипоактивност. Арипипразолот *in vitro* покажал висок афинитет кон врзување за допаминските D₂ и D₃, серотонински 5HT_{1a} и 5HT_{2a} рецептори и умерен афинитет кон допаминските D₄, серотонински 5HT_{2c} и 5HT₇, алфа-1 адренергичните и хистаминските H₁ рецептори. Арипипразолот исто така покажал умерен афинитет кон врзување за местото на повторното преземање на серотонинот и занемарлив афинитет за мускаринските рецептори. Интеракцијата со другите рецептори освен со допаминскиот и серотонинскиот подвид, може да објасни некои други клинички влијанија на арипипразолот.

Дозите на арипипразолот во распон од 0,5 до 30 mg применети еднаш дневно кај здрави испитаници во текот на две седмици произвеле од дозата зависно намалување на врзувањето на ¹¹C-раклоприд, лиганд D₂/D₃ рецептори, во *nukleus caudatus* и *putamen*, како што се покажало со позитронска емисиjsка томографија.

Клиничка делотворност и безбедност

Возрасни

Шизофренија

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

Арипипразолот е ефикасен при одржување на клиничкото подобрување за време на континуираната терапија кај возрасни болни кои на почетокот на лекувањето покажале терапевтски одговор. При контролирано испитување со халоперидол, уделот на болни кај кои се одржал терапевтски одговорот на лекот до 52. седмица на испитувањето бил сличен во двете групи (арипипразол 77% и халоперидол 73%). Вкупната стапка на завршување на испитувањето била значајно повисока кај групата на болни кои земале арипипразол (43%) отколку на оние на халоперидол (30%). Вистинските резултати на скалите за оценување, вклучувајќи ја и PANSS и Montgomery-Asberg скалата за оценување на депресијата, кои се



користеле како секундарни мерки на резултатот, покажале значајни подобрувања во однос на халоперидол.

При контролираното испитување со плацебо во траење од 26 седмици кое вклучувало стабилни возрасни болни со хронична шизофренија, арипипразолот имал значајно поголемо намалување на стапката на релапс, 34% во групата која земала арипипразол во однос на 57% во групата која примала плацебо.

Зголемување на телесната тежина

При клиничките испитувања не е покажано дека арипипразол индуцира клинички значајно зголемување на телесната тежина. При 26-седмично со оланзапин контролирано двојно слепо мултинационално испитување на шизофренија кое вклучувало 314 возрасни болни и каде што примарната мерка на исход било зголемување на телесната тежина, значајно помал број на болни имале зголемување на телесната тежина од најмалку 7% во однос на почетната вредност (т.е. пораст од најмалку 5,6 kg на просечната почетна тежина од ~80,5 kg) во групата на арипипразол (N= 18, или 13% болни кои можеле да се проценат) во споредба со групата која земала оланзапин (N= 45, или 33% болни кои можеле да се проценат).

Липидни параметри

Во обединетата анализа на липидни параметри собрани во со плацебо контролирани испитувања кај возрасни болни не е покажано дека арипипразол предизвикува клинички значајни промени на вкупен холестерол, триглицериди, HDL и LDL.

Пролактин

Нивоата на пролактинот се евалуирани во сите испитувања на сите дози на арипипразол (n = 28,242). Појавата на хиперпролактинемија или зголемен пролактин во серумот кај болни лекувани со арипипразол (0,3 %) била слична со резултатите на плацебо испитувањата (0,2 %). За болните лекувани со арипипразол, средното време до почетокот на хиперпролактинемија било 42 дена, а средното време на траењето на терапијата било 34 дена.

Појавата на хипопрولاктинемија или намален пролактин во серумот кај болни лекувани со арипипразол е 0,4 % во споредба со 0,02 % за болни лекувани со плацебо. За болните лекувани со арипипразол, средното време до почетокот на хиперпролактинемија било 30 дена, а средното време на траењето на терапијата било 194 дена.

Манични епизоди при биполарно нарушување тип I

Во две триседмични со плацебо контролирани испитувања со монотерапија со флексибилна доза кај болни со манични или мешани епизоди на биполарно нарушување тип I, арипипразолот покажал надмоќна делотворност во однос на плацебото во намалувањето на манични симптоми за време на три седмици. Овие испитувања вклучувале болни со или без психотични карактеристики и со или без брзи циклуси.

При едно триседмично со плацебо контролирано испитување со монотерапија со фиксна доза кое вклучувало болни со манична или мешана епизода на биполарно нарушување тип I, арипипразолот не покажал поголема делотворност од плацебо.



Во две со плацебо контролирани и активно контролирани испитувања со монотерапија во траење од 12 седмици кај болни со манична или мешана епизода на биполарно нарушување тип I со или без психотични карактеристики, арипипразолот покажал надмоќна делотворност во однос на плацебо во 3. седмица, а одржувањето на ефектот било споредливо со она на литиум или халоперидол во 12. Седмица. Сличен удел на болни имал симптоматска ремисија на манија со арипипразол како и со литиум или халоперидол во 12. седмица.

Во шестседмично, со плацебо контролирано испитување кое вклучило болни со манична или мешана епизода на биполарно нарушување тип I, со или без психотични карактеристики и делумен недостаток на одговор на монотерапијата со литиум или валпроат за време на 2 седмици при терапевтските нивоа на тие лекови во серумот, додавањето на арипипразол како адјувантна терапија покажало надмоќна делотворност во намалување на манични симптоми во однос на монотерапијата со литиум или валпроат.

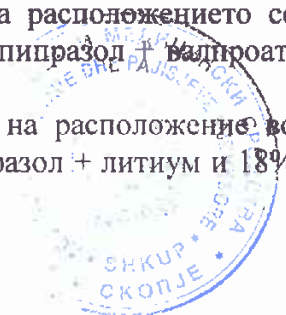
При со плацебо контролираното испитување во траење од 26 седмици, по кое следело продолжение во траење од 74 седмици, кај манични болни кои постигнале ремисија со помош на арипипразол за време на стабилизациона фаза пред рандомизацијата, арипипразолот се покажал како надмоќен во однос на плацебото во превенција на повторување на биполарното нарушување, првенствено во превенција на повторување на манијата, но не се покажа како надмоќен во однос на плацебото во превенција на повторување на депресијата.

При со плацебо контролираното испитување, кое траело 52 седмици, кај болни со моментално присутни манични или мешани епизоди на биполарно нарушување тип I, кои постигнале континуирана ремисија (Y-MRS и MADRS вкупни резултати ≤ 12) со арипипразол (10 mg/ден до 30 mg/ден) како адјувантна терапија со литиум или валпроат во текот на 12 последователни седмици, адјувантната терапија со арипипразолот покажала надмоќ во однос на плацебото со 46% намалување на ризикот (сооднос на хазард е 0,54) во превенција на повторување на биполарното нарушување и со 65% намалување на ризикот (сооднос на хазард е 0,35) во превенција на повторување на маничното нарушување во однос на адјувантната терапија со плацебото, но не успеала да покаже надмоќ во однос на плацебото во превенција на повторување на депресијата. Адјувантната терапија со арипипразолот се покажала како надмоќна во однос на плацебото во секундарната мерка на исход, резултатот на CGI-BP скалата на тежината на болеста (манијата).

При ова испитување, испитувачите на болните им доделиле отворена монотерапија со литиум или валпроат за да се утврди делумното изостанување на одговор. Болните биле стабилизирани во текот на минимално 12 последователни седмици со комбинација на арипипразол и еквивалентен стабилизатор на расположението.

Стабилизираниите болни потоа биле рандомизирани во двојно слепо испитување во кое продолжиле да примаат ист стабилизатор на расположението во комбинација со арипипразол или плацебо. Четири подгрупи на стабилизатори на расположението се проценувале во рандомизираната фаза: арипипразол + литиум, арипипразол + валпроат, плацебо + литиум, плацебо + валпроат.

Каплан-Мајеровите стапки на повторување на која било епизода на расположение во адјувантната терапевска група биле 16% при комбинација на арипипразол + литиум и 18%



при комбинација на арипипразол + валпроат во однос на 45% при комбинација на плацебо + литиум и 19% при комбинација на плацебо + валпроат.

Педијатриска популација

Шизофренија кај адолесценти:

Во шестседмично, со плацебо контролираното испитување во кое биле вклучени 302 адолесцентни болни со шизофренија (на возраст од 13 до 17 години) и присутни позитивни или негативни симптоми, арипипразолот бил поврзан со статистички значајно поголемо подобрување на психотичните симптоми во споредба со плацебото. При под-анализата на адолесцентните болни на возраст од 15 до 17 години, кои чинеле 74% од вкупната популација вклучена во испитувањето, забележано е одржување на ефектот за време на 26-седмичното отворено продолжување на испитувањето.

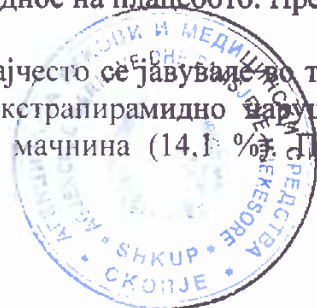
Во рандомизираното, двојно слепо, со плацебо контролирано испитување во траење од 60 до 89 седмици кај адолесцентни испитаници (n = 146; на возраст од 13 до 17 години) со шизофренија постоела статистички значајна разлика во стапката на релапс на психотичните симптоми помеѓу групата која го добивала арипипразолот (19,39%) и групата која добивала плацебото (37,50%). Точката на проценка на сооднос на hazard (HR) изнесувала 0,461 (95 % интервал на доверба: 0,242-0,879) во вкупната популација. Во анализата на подгрупите, точката на проценка на HR изнесувала 0,495 кај испитаници на возраст од 13 до 14 години во однос на 0,454 кај испитаници на возраст од 15 до 17 години. Меѓутоа, проценката на HR во помладата (на возраст од 13 до 14 години) група не била прецизна поради помал број на испитаници во таа група (арипипразол, n = 29; плацебо, n = 12), а интервалот на доверба на оваа проценка (во распон од 0,151 до 1,628) не дозволил донесување заклучоци за присутноста на терапевтскиот ефект. Наспроти тоа, 95% интервал на доверба за HR во постарата подгрупа (арипипразол, n = 69; плацебо, n = 36) изнесувал 0,242 до 0,879 па затоа можело да се заклучи дека кај постарите болни бил присутен терапевтскиот ефект.

Манични епизоди при биполарно нарушување тип I кај деца и адолесценти

Арипипразолот се испитуваше во текот на 30-седмично испитување контролирано со плацебо во кое учествуваа 296 деца и адолесценти (10-17 години), кои ги задоволуваа 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 имаа дијагностициран ADHD како придружна болест.

Арипипразолот беше супериорен во однос на плацебото 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 плацебото било поизразено кај болни со ADHD како поврзана придружна болест отколку во групата која немала ADHD и кај која не е забележана разлика во однос на плацебото. Превенција на рецидив не е утврдена.

Несакани дејства кои најчесто се јавуваат 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 седмици 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 поглавјето 4.2)

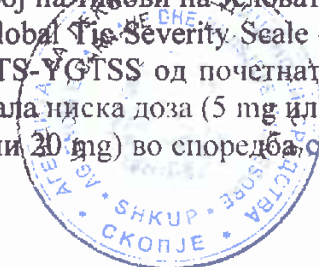
Арипипразолот се проучувал кај болни на возраст од 6 до 17 години во две со плацебо контролирани испитувања во траење од 8 седмици [едно со флексибилна доза (2-15 mg/ден), а второ со фиксна доза (5, 10 или 15 mg/ден)], како и во едно отворено испитување во траење од 52 седмици. Почетната доза при овие испитувања била 2 mg/ден, а била зголемена на 5 mg/ден по една седмица, а потоа се зголемувала за 5 mg/ден по секоја седмица се додека не е постигната целната доза. Повеќе од 75% болни биле помлади од 13 години. Арипипразолот бил статистички поефикасен во споредба со плацебото според резултатите на потскалата на Раздразливост на ABC скалата (анг. *Aberrant Behavior Checklist*). Меѓутоа, клиничката важност на овој наод не е потврдена. Безбедносниот профил вклучува зголемување на телесната тежина и промена на нивото на пролактин. Траењето на долгорочното испитување на безбедноста било ограничено на 52 седмици. Во обединетите испитувања инциденцијата на ниското ниво на пролактин во серумот кај девојчиња (<3 ng/ml) лекувани со арипипразол изнесувала 27/46 (58,7%), а кај момчиња (<2 ng/ml) 258/298 (86,6%). При испитувањата контролирани со плацебо средната вредност на зголемувањето на телесната тежина изнесувала 0,4 kg во групите кои примале плацебо и 1,6 kg во групите кои примале арипипразол.

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

Каплан-Мејеровата стапка на релапс во 16. седмица за болните на арипипразол изнесувала 35%, додека за оние на плацебо била 52%; соодносот на hazard од релапс во текот на тие 16 седмици (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 седмици) кај испитаниците на арипипразол изнесувало 3,2 kg, а во втората фаза на испитувањето (16 седмици) 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 Туретов синдром кај педијатриските болни (видете го поглавјето 4.2)

Делотворноста на арипипразолот била испитана кај педијатриски болни со Туретов синдром (арипипразол: n=99, плацебо: n=44) во рандомизирано, двојно слепо, со плацебо контролирано испитување во траење од 8 седмици 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 (*engl.* Total Tic Score –Yale Global Tic Severity Scale – TTS-YGTSS). Арипипразолот покажа подобрување на скалата TTS-YGTSS од почетната вредност до онаа во 8. седмица 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, со плацебо контролирано испитување во траење од 10 седмици 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. седмица, 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 клиничка важност на пронајдената делотворност. Не се достапни податоци за долготрајната делотворност и безбедност на арипипразолот во ова променливо нарушување.

Европската агенција за лекови ја одложи обврската за поднесување на резултатите од испитувањето на арипипразол кај една или повеќе подгрупи на педијатриска популација при лекување на шизофренија и при лекување на биполарно афективно нарушување (видете го поглавјето 4.2 за информации за педијатриска примена).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

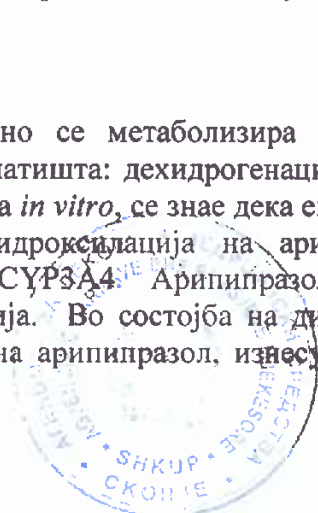
Арипипразолот добро се апсорбира и постигнува максимална концентрација во плазмата во рок од 3 до 5 часа по дозирањето. Арипипразолот поминува минимално предсистемско метаболизирање. Апсолутната орална биорасположивост на формулацијата на таблетата е 87%. Оброкот богат со масти нема влијание врз фармакокинетиката на арипипразолот.

Дистрибуција

Арипипразолот опсежно се распределува по целото тело со привиден волумен на распределба од 4,9 l/kg, кој укажува на опсежната екстраваскуларна распределба. При терапевтските концентрации, повеќе од 99% арипипразол и дехидро-арипипразол е врзано за серумските протеини, првенствено за албумин.

Биотрансформација

Арипипразолот опсежно се метаболизира во црниот дроб, првенствено низ трите биотрансформациони патишта: дехидрогенација, хидроксилација и N-деалкилација. Врз основа на испитувањата *in vitro*, се знае дека ензимите CYP3A4 и CYP2D6 се одговорни за дехидрогенација и хидроксилација на арипипразолот, додека N-деалкилацијата ја катализира ензимот CYP3A4. Арипипразолот е доминантна форма на лекот во системската циркулација. Во состојба на динамичка рамнотежа, дехидро-арипипразол, активниот метаболит на арипипразол, изнесува околу 40% од AUC на арипипразол во плазмата.



Елиминација

Средната вредност на полувремето на елиминација на арипипразол изнесува околу 75 часа кај брзите CYP2D6 метаболизатори и околу 146 часа кај бавните CYP2D6 метаболизатори.

Вкупниот клиренс на арипипразол од телото е 0,7 ml/min/kg и примарно се одвива преку црниот дроб.

По еднократната орална доза на арипипразол обележен со изотопот [¹⁴C], околу 27% од применетата радиоактивност се појавува во урината, а околу 60% во столицата. Помалку од 1% на неизменетиот арипипразол се излачува со урината, а околу 18% се открива во неизменетиот облик на столицата.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол кај педијатриските болни на возраст од 10 до 17 години била слична на она кај возрасни болни по корекцијата на разликата во телесната тежина.

Фармакокинетика кај посебни групи на болни

Постари лица

Не постојат разлики во фармакокинетиката на арипипразолот помеѓу здравите постари лица и помлади возрасни испитаници, ниту постои некаков препознатлив ефект на возраста во популациската фармакокинетичка анализа кај болни со шизофренија.

Пол

Не постојат разлики во фармакокинетиката на арипипразолот помеѓу здрави испитаници од машки и женски пол, ниту постои некаков препознатлив ефект на полот во популациската фармакокинетичка анализа кај болни со шизофренија.

Пушење

Со проценка на популациската фармакокинетика не се откри доказ за клинички значајни ефекти на пушењето врз фармакокинетиката на арипипразолот.

Раса

Популациската фармакокинетичка проценка не дала никакви докази дека постојат разлики поврзани со раса во фармакокинетиката на арипипразолот.

Оштетување на функцијата на бубрезите

Фармакокинетичките карактеристики на арипипразолот и дехидро-арипипразолот покажале дека се слични кај болни со тешка бубрежна болест и млади, здрави испитаници.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Испитување на еднократната доза кај испитаници со различни степени на цироза на црниот дроб (Child-Pugh степени А, Б и Ц) не покажало дека постои значаен ефект на оштетувањето на функцијата на црниот дроб врз фармакокинетиката на арипипразолот и дехидро-арипипразолот, ама испитувањето вклучувало само 3 болни со цироза на црниот



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
целулоза, микрокристална
хидроксипропил целулоза
магнезиум стеарат
железен оксид, црвен (E172) (10 mg и 30 mg таблети)
железен оксид, жолт (E172) (15 mg таблети)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

3 години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

30 (5x6) таблети во oPA/Al/PVC//Al блистер.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје
ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЗОЛАР 10 mg таблети: 11-6111/1
АЗОЛАР 15 mg таблети: 11-6112/1
АЗОЛАР 30 mg таблети: 11-6113/1



9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЗОЛАР 10 mg таблети: 15.06.2020 година.

АЗОЛАР 15 mg таблети: 15.06.2020 година.

АЗОЛАР 30 mg таблети: 07.07.2020 година.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2022 година.

