

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ ARIPREXA

10 mg

15 mg

tableta

aripiprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

▲ Ariprex 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom: 78 mg laktoze i 10 mg kukuruznog škroba po jednoj tableti.

▲ Ariprex 15 mg tablete

Jedna tableta sadrži 15 mg aripiprazola.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom: 117 mg laktoze i 15 mg kukuruznog škroba po jednoj tableti.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Ariprex 10 mg tablete su ružičaste, duguljaste, bikonveksne i označene sa "10" na jednoj strani.

Ariprex 15 mg tablete su žute, okrugle, bikonveksne i označene sa "15" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ariprex je indicirana za liječenje shizofrenije kod odraslih osoba i adolescenata starosne dobi od 15 godina i starijih.

Ariprex je indicirana za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I te za prevenciju nove manične epizode kod odraslih osoba sa pretežno maničnim epizodama kod kojih su prethodne manične epizode odgovorile na liječenje aripiprazolom (vidjeti dio 5.1).

Ariprex je indicirana za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I kod adolescenata u dobi od 13 godina i starijih, tokom najduže 12 sedmica (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza aripiprazola je 10 do 15 mg dnevno, a doza održavanja 15 mg dnevno. Lijek se uzima jedanput na dan, bez obzira na obrok. Aripiprazol je djelotvoran u rasponu doza od 10 do 30 mg na dan. Nije utvrđena veća djelotvornost pri dozama većim od dnevne doze od 15 mg, iako pojedini bolesnici mogu imati koristi od većih doza ovog lijeka. Maksimalna dnevna doza ne bi trebala biti veća od 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: preporučena početna doza aripiprazola je 15 mg jedanput na dan, bez obzira na obrok, kao monoterapija ili u kombinovanoj terapiji (vidjeti dio 5.1). Nekim bolesnicima mogu koristiti veće doze. Maksimalna dnevna doza ne bi trebala biti veća od 30 mg.

Prevenција ponavljanja maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I: za sprečavanje ponavljanja maničnih epizoda kod bolesnika koji su dobivali aripiprazol kao monoterapiju ili u kombinovanoj terapiji, potrebno je nastaviti terapiju istom dozom. Prilagođavanje dnevne doze, uključujući smanjivanje doze, treba razmatrati na temelju kliničkog stanja.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata u dobi od 15 godina i starijih: preporučena doza za aripiprazol je 10 mg/dan primijenjena jedanput na dan, bez obzira na obrok. Liječenje bi trebalo započeti sa dozom od 2 mg (primjenom oralnog rastvora 1 mg/ml) tokom prva dva dana, a zatim dozu titrirati do 5 mg tokom sljedeća dva dana s ciljem postizanja preporučene dnevne doze od 10 mg. Po potrebi, doza se može dalje povećavati za po 5 mg, pri čemu se ne smije premašiti maksimalna dnevna doza od 30 mg (vidjeti dio 5.1). Aripiprazol je efikasan u rasponu doza od 10 mg do 30 mg dnevno. Nije dokazana bolja efikasnost prilikom primjene doza viših od 10 mg na dan, mada pojedini pacijenti mogu imati koristi od primjene više doze.

Aripiprazol se ne preporučuje za primjenu kod pacijenata sa shizofrenijom mlađih od 15 godina, zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti i efikasnosti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I, kod adolescenata u dobi od 13 godina i starijih: preporučena doza za aripiprazol je 10 mg dnevno, a primjenjuje se jedanput na dan, bez obzira na obrok. Liječenje bi trebalo započeti dozom od 2 mg (primjenom oralnog rastvora 1 mg/ml) tokom prva dva dana, a zatim dozu titrirati do 5 mg tokom sljedeća dva dana s ciljem postizanja preporučene dnevne doze od 10 mg. Liječenje bi trebalo trajati samo onoliko koliko je potrebno da se simptomi stave pod kontrolu, a ne smije biti duže od 12 sedmica. Nije dokazana bolja efikasnost prilikom primjene doza viših od 10 mg na dan, dok je dnevna doza od 30 mg povezana sa znatno većom incidencijom značajnih neželjenih reakcija, uključujući i događaje povezane sa ekstrapiramidalnim simptomima, somnolencijom, umor i povećanje tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Stoga, doze veće od 10 mg/dan treba primjenjivati samo u izuzetnim slučajevima i uz strogi klinički nadzor (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). Kod mlađih pacijenata postoji povećan rizik od neželjenih događaja povezanih sa aripiprazolom. Stoga se aripiprazol ne preporučuje za primjenu kod pacijenata mlađih od 13 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Razdražljivost povezana sa autističnim poremećajem: sigurnost i efikasnost aripiprazola kod djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina još uvijek nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku za doziranje.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem: sigurnost i efikasnost aripiprazola kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina još uvijek nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku za doziranje.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Blaga do umjerena jetrena insuficijencija ne zahtijeva prilagodbu doze. Dostupni podaci nisu dovoljni za davanje preporuka o doziranju kod bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom. Kod ovih bolesnika lijek treba dozirati s oprezom, a posebno u maksimalnoj dnevnoj dozi od 30 mg (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom nije potrebno prilagođavati dozu.

Starije osobe

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost aripiprazola u liječenju shizofrenije ili manične epizode kod bipolarnih bolesti tipa I kod bolesnika dobi od 65 godina i starijih. S obzirom na veću osjetljivost te populacije, potrebno je razmisliti o nižoj početnoj dozi kada to nalažu klinički faktori (vidjeti dio 4.4).

Spol

Doziranje kod žena jednako je onom kod muškaraca (vidjeti dio 5.2).

Pušenje

Farmakokinetika aripiprazola ne zahtijeva prilagodbu doze kod pušača (vidjeti dio 4.5).

Usklađivanje doze zbog interakcija

Pri istovremenoj primjeni snažnih CYP3A4 ili CYP2D6 inhibitora i aripiprazola, treba smanjiti dozu aripiprazola. Kada se CYP3A4 ili CYP2D6 inhibitor izuzima iz kombinovane terapije, doza aripiprazola se treba povećati (vidjeti dio 4.5).

Pri istovremenoj primjeni snažnih CYP3A4 induktora i aripiprazola, dozu aripiprazola treba povećavati. Kada se CYP3A4 induktor izuzima iz kombinovane terapije, dozu aripiprazola treba

smanjiti do preporučene doze (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Ariprex tablete su namijenjene za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Lijek je kontraindiciran u slučajevima preosjetljivosti na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Tokom liječenja antipsihoticima, do poboljšanja kliničkog stanja bolesnika može proći od nekoliko dana pa do nekoliko sedmica. Tokom ovog perioda bolesnike treba pažljivo nadzirati.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja nerazdvojiva je od psihoze i poremećaja raspoloženja, a u nekim je slučajevima zabilježena ubrzo nakon početka ili promjene terapije antipsihoticima, uključujući aripiprazol (vidjeti dio 4.8). Terapiju antipsihoticima treba pažljivo nadzirati kod bolesnika visokog rizika.

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol treba davati uz oprez bolesnicima sa poznatom kardiovaskularnom bolešću (srčani infarkt ili ishemična bolest srca, zatajivanje srca ili poremećaji provodljivosti), cerebrovaskularnom bolešću ili sa stanjima koja kod bolesnika stvaraju predispoziciju za hipotenziju (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivima) ili hipertenziju, uključujući ubranu ili malignu.

Slučajevi venske tromboembolije (VTE) su bili zabilježeni u vezi sa primjenom antipsihotika. Budući da bolesnici na terapiji antipsihoticima često imaju stečeni faktor rizika za VTE, svi mogući rizični faktori za vensku tromboemboliju moraju se otkriti prije i za vrijeme liječenja aripiprazolom, uz provođenje preventivnih mjera.

Produženje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima aripiprazola, učestalost produženog QT intervala bila je uporediva sa placebo. Kao i druge antipsihotike, aripiprazol treba primjenjivati sa oprezom kod bolesnika u čijoj porodici ima osoba sa historijom produženja QT intervala (vidjeti dio 4.8).

Tardivna diskinezija

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine ili kraće, tokom liječenja aripiprazolom bilo je rijetkih izvještaja o diskineziji koja je zahtijevala hitno liječenje. Ukoliko se znaci i simptomi tardivne diskinezije pojave kod bolesnika na terapiji aripiprazolom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije (vidjeti dio 4.8). Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili pojaviti nakon prekida liječenja.

Drugi ekstrapiramidalni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripiprazola, primijećeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se kod bolesnika koji uzimaju aripiprazol pojave znakovi i simptomi ekstrapiramidalnih poremećaja, treba razmotriti smanjenje doze i strogi klinički nadzor.

Neuroleptični maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno smrtonosna grupa simptoma povezanih sa primjenom antipsihotika. U kliničkim ispitivanjima su tokom liječenja aripiprazolom zabilježeni rijetki slučajevi NMS. Kliničke manifestacije NMS su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status, te je zabilježena nestabilnost autonomnog nervnog sistema (nepravilan puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i srčana disritmija). Dodatni znaci mogu uključivati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rbdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Međutim, povišena kreatin fosfokinaza i rbdomioliza, koje nisu nužno u vezi sa NMS, također su zabilježene. Ukoliko bolesnik razvije simptome koji upućuju na NMS, ili se pojavi neobjašnjivo visoka tjelesna temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, terapija za liječenje psihoze, uključujući i aripiprazol, se mora prekinuti.

Epileptični napadi

U kliničkim ispitivanjima tokom liječenja aripiprazolom zabilježeni su neuobičajeni slučajevi epileptičnih napada. Zbog toga aripiprazol treba davati s oprezom bolesnicima koji su ranije imali konvulzivni poremećaj ili imaju stanja povezana s pojavom napada (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici sa psihozom povezanom sa demencijom

Povećana smrtnost

U tri placebom kontrolisana ispitivanja (n=938; srednja dob: 82,4 godine; raspon: 56-99 godina) kod starijih bolesnika sa psihozom povezanom sa Alzheimerovom bolešću, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su u poređenju s placebo grupom, povećani rizik od smrti. Stopa smrtnosti kod bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 3,5% u poređenju sa 1,7% u grupi koja je dobivala placebo. Iako su uzroci smrti bili različiti, većina smrtnih slučajeva bila je kardiovaskularne prirode (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne prirode (npr. upala pluća) (vidjeti dio 4.8).

Cerebrovaskularni neželjeni efekti

U istim ispitivanjima, cerebrovaskularni neželjeni efekti (npr. moždani udar, tranzitorna ishemična ataka), uključujući smrtni ishod, bili su zabilježeni kod bolesnika (srednja dob: 84 godine; raspon: 78-88 godina). Općenito, kod 1,3% bolesnika liječenih aripiprazolom zabilježeni su cerebrovaskularni neželjeni efekti, u poređenju sa 0,6% bolesnika koji su u tim ispitivanjima dobivali placebo. Ova razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od ovih ispitivanja, odnosno u ispitivanju fiksne doze, kod bolesnika liječenih aripiprazolom postojala je značajna povezanost doze i cerebrovaskularnih neželjenih efekata (vidjeti dio 4.8).

Aripiprazol nije indiciran za liječenje psihoze povezane sa demencijom.

Hiperglikemija i šećerna bolest

Hiperglikemija, u nekim slučajevima ekstremna i povezana sa ketoacidozom i hiperosmolarnom komom ili smrću, zabilježena je kod bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol. Mogući predisponirajući faktori rizika za ozbiljne komplikacije uključuju debljinu i šećernu bolest u porodici. U kliničkim ispitivanjima sa aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u učestalosti neželjenih efekata povezanih sa hiperglikemijom (uključujući dijabetes) ili u promijenjenim glikemijskim laboratorijskim vrijednostima, u poređenju sa placebo. Precizne procjene rizika za neželjene reakcije povezane sa hiperglikemijom kod bolesnika liječenih aripiprazolom, kao i kod bolesnika liječenih drugim atipičnim antipsihoticima, nisu dostupne, pa direktno poređenje nije moguće. Bolesnici liječeni bilo kojim antipsihotikom, uključujući i aripiprazol, trebaju biti pod nadzorom s obzirom na znakove i simptome hiperglikemije (polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), dok bolesnici sa šećernom bolešću ili sa rizičnim faktorima za pojavu šećerne bolesti trebaju redovno biti pod nadzorom u odnosu na pogoršanje kontrole glukoze (vidjeti dio 4.8).

Preosjetljivost

Kao i ostali lijekovi, aripiprazol može uzrokovati reakcije preosjetljivosti obilježene simptomima alergije (vidjeti dio 4.8).

Porast tjelesne težine

Porast tjelesne težine uobičajen je kod bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, zbog komorbiditeta, uzimanja antipsihotika za koje je poznato da uzrokuju porast tjelesne težine i loših životnih navika, što može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Nakon stavljanja aripiprazola u promet, kod bolesnika koji su ga uzimali zabilježen je porast tjelesne težine. U slučajevima porasta tjelesne težine obično se radi o bolesnicima sa značajnim faktorima rizika kao što su šećerna bolest, poremećaji štitnjače ili adenom hipofize. U kliničkim ispitivanjima nije pokazano da aripiprazol uzrokuje klinički značajan porast tjelesne težine (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima kod adolescentnih bolesnika sa bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan sa povećanjem tjelesne težine nakon 4 sedmice liječenja. Treba pratiti povećanje tjelesne težine kod adolescentnih bolesnika sa bipolarnom manijom. Ako je povećanje tjelesne težine klinički značajno, treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.8).

Disfagija

Poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija povezani su sa primjenom antipsihotika, uključujući i aripiprazol. Kod bolesnika kod kojih postoji rizik od aspiracijske upale pluća, aripiprazol kao i ostali antipsihotici, se treba primjenjivati uz oprez.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole impulsa

Tokom liječenja aripiprazolom, pacijenti mogu imati povećane porive, posebno za kockanjem, te nemogućnost da kontrolišu te porive. Ostali porivi koji su bili prijavljivani uključuju: povećan poriv za seksom, kompulzivni *shopping* (kupovina), prekomjerno ili kompulzivno unošenje hrane (jedenje) *engl. binge eating*, te druga impulzivna i kompulzivna ponašanja. Važno je da ljekar koji propisuje aripiprazol dobije informaciju od pacijenata ili njihovih njegovatelja, posebno o tome da li je tokom liječenja aripiprazolom došlo do razvoja novih ili povećanih poriva za kockanjem, za seksom,

kompulzivna kupovina, prekomjerno ili kompulzivno unošenje hrane ili drugih poriva. Treba napomenuti da simptomi kontrole impulsa mogu biti povezani s osnovnim poremećajem. Međutim, u nekim slučajevima je zabilježeno da su se ovi porivi povukli kada je doza bila smanjena ili kada je primjena lijeka bila prekinuta. Poremećaji kontrole impulsa, ako se ne prepoznaju, mogu naškoditi pacijentu i drugima. Potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid primjene lijeka ako se kod pacijenta razviju ovakvi porivi tokom liječenja s aripiprazolom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici sa popratnim poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD)

Unatoč visokoj učestalosti komorbiditeta bipolarnoga poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupno je vrlo malo podataka o sigurnosti istovremene primjene aripiprazola i stimulansa, stoga je potreban poseban oprez kod istovremene primjene tih dvaju lijekova.

Padovi

Aripiprazol može uzrokovati somnolenciju, posturalnu hipotenziju, motoričku i senzornu nestabilnost, što može dovesti do padova. Potreban je poseban oprez kod liječenja pacijenata s većim rizikom te treba razmotriti nižu početnu dozu (npr. stariji ili iscrpljeni pacijenti, vidjeti dio 4.2).

Laktoza

Aripiprazol tablete sadrže laktozu, bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S obzirom na antagonizam prema α_1 -adrenergičkim receptorima, aripiprazol može pojačati efekat pojedinih antihipertenzivnih lijekova.

S obzirom na primarne efekte aripiprazola na centralni nervni sistem (CNS), potreban je oprez pri uzimanju aripiprazola sa alkoholom ili drugim lijekovima u terapiji poremećaja CNS kod kojih se neki neželjeni efekti (kao npr. sedacija) preklapaju (vidjeti dio 4.8).

Oprez je potreban ukoliko se aripiprazol primjenjuje istovremeno sa lijekovima za koje je poznato da uzrokuju produženje QT intervala ili disbalans elektrolita.

Potencijal drugih lijekova da utiču na aripiprazol

H_2 antagonist famotidin (blokator želučane kiseline) smanjuje brzinu apsorpcije aripiprazola, ali ovaj se efekat ne čini klinički relevantnim.

Aripiprazol se metabolizira višestrukim putevima, uključujući CYP2D6 i CYP3A4 enzime, ali ne i CYP1A enzime. Iz tog razloga, nije potrebno prilagođavati dozu kod pušača.

Kinidin i drugi CYP2D6 inhibitori

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, snažan CYP2D6 inhibitor (kinidin) povećao je površinu ispod krivulje (AUC) aripiprazola za 107%, dok je maksimalna koncentracija (C_{max}) ostala nepromijenjena. AUC i C_{max} dehidroaripiprazola (aktivnog metabolita) smanjene su za 32%, odnosno za 47%. Uz istovremenu primjenu sa kinidinom, doza aripiprazola se treba smanjiti na otprilike polovinu propisane doze. Za ostale snažne inhibitore CYP2D6, poput fluoksetina i paroksetina, se može očekivati da imaju sličan efekat, pa je zato potrebno dozu adekvatno smanjiti.

Ketokonazol i drugi CYP3A4 inhibitori

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, snažan inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povećao je AUC aripiprazola za 63%, a C_{max} za 37%. AUC dehidroaripiprazola povisio se za 77%, a C_{max} dehidroaripiprazola povećao se za 43%. Kod sporih CYP2D6 metabolizatora, istovremena primjena snažnih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim koncentracijama aripiprazola u plazmi u poređenju sa brzim metabolizatorima CYP2D6. Pri razmatranju istovremene primjene ketokonazola i ostalih snažnih CYP3A4 inhibitora sa aripiprazolom, moguća korist treba nadjačati mogući rizik za bolesnika. Pri istovremenoj primjeni ketokonazola i aripiprazola, dozu aripiprazola treba smanjiti na otprilike polovinu propisane doze. Za ostale snažne inhibitore CYP3A4, poput itrokonazola i inhibitora HIV proteaze, mogu se očekivati slični efekti, pa je potrebno dozu na isti način smanjiti (vidjeti dio 4.2). Nakon prekida primjene CYP2D6 ili CYP3A4 inhibitora, doziranje aripiprazola treba vratiti na nivo od prije uvođenja prateće terapije.

Blagi porast plazmatskih koncentracija aripiprazola se može očekivati uz istovremenu primjenu slabih inhibitora CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram).

Karbamazepin i drugi induktori CYP3A4

Nakon istovremene primjene karbamazepina, snažnog induktora CYP3A4 i oralnog aripiprazola bolesnicima sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, geometrijska srednja vrijednost C_{max} bila je za 68% manja, a AUC za 73% manja u poređenju s primjenom samog aripiprazola (30 mg). Slično tome, za dehidroaripiprazol geometrijska srednja vrijednost C_{max} je bila za 69% manja, a AUC za 71% manja nakon istovremene primjene karbamazepina u poređenju s vrijednostima nakon primjene samog aripiprazola.

Pri istovremenoj primjeni aripiprazola i karbamazepina, doza aripiprazola se treba udvostručiti. Može se očekivati da ostali snažni induktori CYP3A4 (kao rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin i gospina trava) imaju slične efekte i da je potrebno primjenjivati slično povećanje doze. Nakon prestanka primjene snažnih CYP3A4 induktora, dozu aripiprazola je potrebno smanjiti na preporučenu.

Valproat i litij

Pri istovremenoj primjeni aripiprazola sa valproatom ili litijem, nije bilo klinički značajne promjene u koncentracijama aripiprazola. Stoga, nije potrebno prilagođavati dozu aripiprazola kada se istovremeno primjenjuju valproat ili litij.

Potencijal aripiprazola da utiče na druge lijekove

U kliničkim studijama, doze aripiprazola od 10-30 mg na dan nisu imale značajnog uticaja na metabolizam supstrata CYP2D6 (omjer dekstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) te CYP3A4 (dekstrometorfan). Osim toga, aripiprazol i dehidroaripiprazol nisu pokazali potencijal za CYP1A2-posredovan metabolizam *in vitro*. Stoga se ne očekuje da bi aripiprazol uzrokovao klinički važne interakcije sa lijekovima koje su posredovane ovim enzimima.

Pri istovremenoj primjeni aripiprazola, valproata, litija ili lamotrigina, nije bilo klinički značajnih promjena u koncentracijama valproata, litija ili lamotrigina.

Serotoninski sindrom

Kod bolesnika liječenih aripiprazolom prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma, a mogući znakovi i simptomi ovog stanja posebno se mogu pojaviti u slučajevima istovremene primjene drugih serotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)/selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), odnosno lijekova za koje se zna da povećavaju koncentraciju aripiprazola (vidjeti dio 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih, dobro kontrolisanih ispitivanja o primjeni aripiprazola kod trudnica. Iako su zabilježene kongenitalne anomalije, uzročna povezanost sa aripiprazolom nije bila utvrđena. Studije na životinjama nisu mogle isključiti moguću razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog ljekara ukoliko zatrudne ili žele zatrudniti tokom liječenja aripiprazolom. Obzirom na nedovoljne informacije o sigurnosti kod ljudi i zabrinjavajućih rezultata studija reproduktivne toksičnosti na životinjama, ovaj se lijek ne smije pritimjenjiva u trudnoći, osim ako očekivana korist za majku jasno opravdava mogući rizik po plod.

Kod novorođenčadi čije su majke bile izložene antipsihoticima tokom trećeg tromjesečja trudnoće (uključujući i aripiprazol), postoji rizik od neželjenih reakcija uključujući i ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja (apstinencije) koji mogu varirati po težini i trajanju. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornog distresa, ili poremećaja hranjenja. Shodno tome, novorođenče je potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/metaboliti se izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Mora se donijeti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti primjenu aripiprazola, uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit liječenja aripiprazolom za majku.

Plodnost

Na osnovu studija o reproduktivnoj toksičnosti, aripiprazol nije djelovao štetno na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Aripiprazol malo do umjereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama zbog

mogućih efekata na nervni i vidni sistem, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid, diplopija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene neželjene reakcije u placebom kontrolisanim ispitivanjima su akatizija i mučnina. Svaka se pojavljuje kod više od 3% bolesnika liječenih oralnim oblicima aripirazola.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Incidence neželjenih reakcija povezanih sa liječenjem aripirazolom su prikazane tabelarno u nastavku. Prikaz se temelji na neželjenim događajima prijavljenim tokom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve neželjene reakcije pobrojane su prema klasama organskih sistema i učestalosti javljanja: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), veoma rijetko ($< 1/10.000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake od ovih grupa, neželjene reakcije su poredane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih tokom postmarketinškog perioda se ne može odrediti jer su proizašle iz spontanijih izvještaja. U skladu s tim, učestalost tih neželjenih reakcija je klasificirana kao „nepoznato“.

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija neutropenija trombocitopenij
Poremećaji imunološkog sistema			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući oticanje jezika, edem jezika, edem lica, svrbež i urtikariju)
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija	dijabetička hiperosmolarna koma dijabetička ketoacidoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	šećerna bolest	hiperglikemija	hiponatremija anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	nesanica anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	pokušaj samoubistva, suicidalne misli i počinjeno samoubistvo (vidjeti dio 4.4) patološko kockanje poremećaji kontrole impulsa prekomjerno konzumiranje hrane kompulzivna kupovina poriomanija agresija agitacija nervoza

Poremećaji nervnog sistema	akatzija ekstrapiramidalni poremećaj tremor glavobolja sedacija somniaencija omaglica	tardivna diskinezija distonija sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom (NMS) konvulzije tipa Grand mal serotoninski sindrom poremećaj govora
Poremećaji oka	zamagljen vid	diplopija fotofobija	okulogirna kriza
Srčani poremećaji		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt <i>torsades de pointes</i> ventrikularna aritmija srčani arest bradikardija
Vaskularni poremećaji		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) hipertenzija sinkopa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		štucanje	aspiracijska pneumonija laringospazam orofaringealni spazam
Poremećaji probavnog sistema	konstipacija dispepsija mučnina hipersekreција pljuvačke povraćanje		pankreatitis disfagija proljeв nelagoda u abdomenu nelagoda u želucu
Hepatobilijarni poremećaji			zatajenje jetre hepatitis žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip fotosenzitivna reakcija alopecija hiperhidroza reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			rabdomioliza mialgija ukočenos t
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			urinarna inkontinencija retencija urina
Stanja vezana uz trudnoću, puerperijum i perinatalno razdoblje			sindrom ustezanja od lijeka kod novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor		poremećaj regulacije tjelesne temperature (npr. hipotermija, pireksija) bol u prsima periferni edem
Pretrage			smanjenje tjelesne težine povećanje tjelesne težine povišene vrijednosti alanin aminotransferaze povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze povišene vrijednosti alkalne fosfataze produžen QT interval povišena glukoza u krvi povišen glikozilirani hemoglobin fluktuacija glukoze u krvi povišena vrijednost kreatin fosfokinaze

Opis odabranih nuspojava

Odrasli

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

Shizofrenija: u dugotrajnom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 52 sedmice, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su nižu ukupnu incidencu (25,8%) EPS-a uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u poređenju sa onim liječenim haloperidolom (57,3%). U dugotrajnom placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 26 sedmica, incidenca EPS-a je bila 19% kod bolesnika liječenih aripiprazolom i 13,1% kod bolesnika koji su primali placebo. U drugom dugotrajnom kontrolisanom ispitivanju od 26 sedmica, incidenca EPS-a bila je 14,8% kod bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,1% kod bolesnika liječenih olanzapinom.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: u kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 12 sedmica, incidenca EPS-a bila je 23,5 % kod bolesnika liječenih aripiprazolom i 53,3% kod bolesnika liječenih haloperidolom. U drugom ispitivanju od 12 sedmica, incidenca EPS-a bila je 26,6% kod bolesnika liječenih aripiprazolom i 17,6% kod onih liječenih litijem. U dugotrajnoj fazi terapije održavanja u trajanju od 26 sedmica u sklopu jednog placebo kontrolisanog ispitivanja, incidenca EPS-a je bila 18,2% kod bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,7% kod bolesnika koji su primali placebo.

Akatizija

U placebo kontrolisanim ispitivanjima, incidenca akatizije kod bipolarnih bolesnika je bila 12,1% uz aripiprazol i 3,2% uz placebo. Kod bolesnika sa shizofrenijom, incidenca akatizije je bila 6,2% uz aripiprazol i 3,0% uz placebo.

Distonija

Efekat klase - Simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije mišićnih grupa, mogu nastati kod podložnih pojedinaca tokom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju spazam mišića vrata, koji ponekad napreduje do stezanja grla, poteškoće s gutanjem, poteškoće s disanjem i/ili protruziju jezika. Iako se ti simptomi mogu javiti i pri niskim dozama, češći su i teži uz visoku potentnost i pri višim dozama prve generacije antipsihotika. Povišen rizik od akutne distonije primijećen je kod muškaraca i mladih dobnih skupina.

Prolaktin

U kliničkim ispitivanjima u odobrenim indikacijama i nakon stavljanja lijeka u promet, opaženo je i povećanje i smanjenje prolaktina u serumu uz aripiprazol u poređenju sa početnim vrijednostima (vidjeti dio 5.1).

Laboratorijski parametri

Poređenja između aripiprazola i placeba u udjelima bolesnika kod kojih su se razvile potencijalno klinički značajne promjene u rutinskim laboratorijskim pretragama i parametrima lipida (vidjeti dio 5.1) nisu otkrile nikakve medicinski važne razlike. Povišenja vrijednosti CPK (kreatin fosfokinaze), općenito prolazne i asimptomatske prirode, bila su primijećena kod 3,5% bolesnika liječenih aripiprazolom u poređenju s 2,0% bolesnika koji su primili placebo.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata u dobi od 15 godina i starijih

U kratkotrajnom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju u kojem su učestvovala 302 adolescenta (13-17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta nuspojava bile su slične onima kod odraslih, osim što su sljedeće nuspojave bile prijavljivane češće kod adolescenata koji su primali aripiprazol nego kod odraslih koji su primali aripiprazol (i češće nego uz placebo): somnolencija/sedacija i ekstrapiramidalni poremećaji bili su prijavljivani vrlo često ($\geq 1/10$), dok su često bili prijavljeni suha usta, povećan apetit i ortostatska hipotenzija ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Sigurnosni profil u 26-sedmičnom otvorenom produženom ispitivanju bio je sličan onom opaženom u kratkotrajnom, placebo kontrolisanom ispitivanju.

Sigurnosni profil ispitivan u dugotrajnoj, dvostruko-slijepoj placebo kontrolisanoj studiji također je bio sličan, osim što su sljedeće reakcije prijavljivane češće nego kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali placebo: smanjenja tjelesne težine, povećan inzulin u krvi, aritmija i leukopenija bili su prijavljivani često ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

U cjelokupno ispitanoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) koji su primali lijek u trajanju do 2 godine, incidenca niskog nivoa prolaktina u serumu kod djevojaka (< 3 ng/ml) bila je 29,5%, a kod mladića (< 2 ng/ml) 48,3%.

U populaciji adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom koji su bili izloženi aripiprazolu u dozi od 5 do 30 mg do 72 mjeseca, incidenca niskog nivoa prolaktina u serumu kod djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 25,6 %, a kod mladića (< 2 ng/ml) 45,0 %.

Tokom dva dugotrajna ispitivanja adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem, koji su bili liječeni aripiprazolom, incidenca niskog serumskog prolaktina kod djevojaka (< 3 ng/ml) i mladića (< 2 ng/ml) iznosila je 37,0% odnosno 59,4%.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I kod adolescenata u dobi od 13 godina i starijih

Učestalost i vrsta nuspojava kod adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I bile su slične onima kod odraslih bolesnika, osim sljedećih nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$): somnolencija (23,0%), ekstrapiramidalni poremećaj (18,4%), akatizija (16,0%) i umor (11,8%); te često ($\geq 1/100$, $< 1/10$): bol u gornjem dijelu abdomena, ubrzan srčani ritam, povećanje tjelesne težine, povećan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sljedeće nuspojave mogle bi biti povezane s odgovorom ovisnim o dozi: ekstrapiramidalni poremećaj (incidenca je bila 9,1% za dozu od 10 mg, 28,8% za dozu od 30 mg i 1,7% za placebo) i akatizija (incidenca je bila 12,1% za dozu od 10 mg, 20,3% za dozu od 30 mg i 1,7% za placebo).

Srednje vrijednosti promjene tjelesne težine kod adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I iznosile su 2,4 kg za aripiprazol i 0,2 kg za placebo u 12. sedmici odnosno 5,8 kg za aripiprazol i 2,3 kg za placebo u 30. sedmici.

U pedijatrijskoj populaciji su somnolencija i umor češće primijećeni kod bolesnika s bipolarnim poremećajem nego kod bolesnika sa shizofrenijom.

U pedijatrijskoj populaciji s bipolarnim poremećajem (u dobi od 10 do 17 godina), koja je lijeku bila izložena tokom najviše 30 sedmica, incidenca niskih vrijednosti prolaktina u serumu iznosila je 28,0% kod djevojčica (< 3 ng/ml) i 53,3% kod dječaka (< 2 ng/ml).

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole impulsa

Patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivna kupovina, te prekomjerno ili kompulzivno unošenje hrane (jedenje), mogu se javiti kod pacijenata koji se liječe aripiprazolom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, kod odraslih bolesnika bila su ustanovljena slučajna ili namjerna akutna predoziranja samo aripiprazolom u dozama koje su, prema procjeni, iznosile do 1260 mg, bez smrtnih ishoda. Potencijalno medicinski važni znakovi i simptomi koji su bili primijećeni uključivali su letargiju, povišen krvni pritisak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i proljev. Uz to, primljene su prijave slučajnog predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) kod djece, ali bez smrtnog ishoda. Potencijalno medicinski ozbiljni znakovi i simptomi koji su bili prijavljeni uključivali su somnolenciju, prolazni gubitak svijesti i ekstrapiramidalne simptome.

Zbrinjavanje predoziranja

Zbrinjavanje predoziranja se mora usmjeriti na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti disajnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju te zbrinjavanje simptoma. Mora se razmotriti i mogućnost predoziranja većim brojem lijekova. Zato se odmah mora početi s kardiovaskularnim nadzorom i uključiti kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. Nakon potvrde ili sumnje na predoziranje aripiprazolom, mora se nastaviti sa strogim ljekarskim nadzorom i praćenjem bolesnika do oporavka.

Aktivni ugalj (50 g), primijenjen jedan sat nakon aripiprazola, smanjio je C_{max} aripiprazola za otprilike 41%, a AUC za 51%, što ukazuje na to da bi ugalj mogao biti učinkovit u liječenju predoziranja.

Hemodijaliza

Iako nema podataka o efektu hemodijalize u liječenju predoziranja aripiprazolom, nije vjerovatno da bi hemodijaliza mogla biti korisna u zbrinjavanju predoziranja, jer se aripiprazol u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Psihotropici, Ostali antipsihotici, ATC: N05AX12

Mehanizam djelovanja

Predloženo tumačenje djelotvornosti aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I jest da je ono posredovano kombinacijom parcijalnog agonizma s dopaminskim D_2 i serotoninским $5-HT_{1A}$ receptorima i antagonizma sa serotoninским $5-HT_{2A}$ receptorima. U animalnim modelima, aripiprazol je pokazao antagonistična svojstva dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistična svojstva dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visok afinitet vezanja za dopaminske D_2 i D_3 , serotoniniske $5-HT_{1A}$ i $5-HT_{2A}$ receptore i umjeren afinitet za dopaminske D_4 receptore, serotoniniske $5-HT_{2C}$ i $5-HT_7$, alfa₁-adrenergičke i histaminske H_1 receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotoninina i zanemariv afinitet za

muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima osim dopaminskog i serotoninskog podtipa može objasniti neke druge kliničke efekte aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 do 30 mg primijenjene jedanput dnevno kod zdravih ispitanika tokom 2 sedmice proizvele su o dozi ovisno smanjenje vezivanja ¹¹C-rakloprida, liganda D₂/D₃ receptora, u nukleus caudatusu i putamenu, kako se pokazalo pozitronskom emisijskom tomografijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Shizofrenija

U tri kratkotrajna (4-6 sedmica), placebo kontrolisana ispitivanja koja su uključila 1228 odraslih bolesnika s pozitivnim ili negativnim simptomima shizofrenije, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjima psihotičnih simptoma, u poređenju s placebo.

Aripiprazol je efikasan u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane terapije kod odraslih bolesnika koji su na početku liječenja pokazali terapijski odgovor. U haloperidolom kontrolisanom ispitivanju, udio bolesnika kod kojih se održao terapijski odgovor na lijek do 52. sedmice ispitivanja bio je sličan u obje grupe (aripiprazol 77% i haloperidol 73%). Ukupna stopa završetka ispitivanja bila je značajno viša u grupi bolesnika koji su uzimali aripiprazol (43%) nego kod onih na haloperidolu (30%). Stvarni rezultati na skalama rangiranja uključujući PANSS i Montgomery-Asberg skalu rangiranja depresije, koji su se koristili kao sekundarne mjere ishoda, pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na haloperidol.

U placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 26 sedmica koje je uključilo stabilne odrasle bolesnike s hroničnom shizofrenijom, aripiprazol je imao značajno veće smanjenje stope relapsa, 34% u grupi koja je uzimala aripiprazol u odnosu na 57% u grupi koja je primala placebo.

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim ispitivanjima se nije pokazalo da aripiprazol inducira klinički značajno povećanje tjelesne težine. U 26-sedmičnom, olanzapinom kontrolisanom, dvostruko-slijepom, multinacionalnom ispitivanju shizofrenije koje je uključilo 314 odraslih bolesnika i gdje je primarna mjera ishoda bilo povećanje tjelesne težine, značajno manje bolesnika imalo je povećanje tjelesne težine od najmanje 7% u odnosu na početnu vrijednost (tj. porast od najmanje 5,6 kg na prosječnu početnu težinu od približno 80,5 kg) u skupini na aripiprazolu (n=18, ili 13% bolesnika koji su se mogli procijeniti), u poređenju sa grupom koja je uzimala olanzapin (n=45, ili 33% bolesnika koji su se mogli procijeniti).

Lipidni parametri

U objedinjenoj analizi lipidnih parametara prikupljenih u placebo kontrolisanim ispitivanjima kod odraslih bolesnika nije se pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajne promjene nivoa ukupnog holesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a.

Prolaktin

Nivoi prolaktina evaluirani su u svim ispitivanjima svih doza aripiprazola (n=28242). Pojava hiperprolaktinemije ili povećanog prolaktina u serumu kod bolesnika liječenih aripiprazolom (0,3%) bila je slična rezultatima placebo ispitivanja (0,2%). Za bolesnike liječene aripiprazolom, srednje vrijeme do početka hiperprolaktinemije bilo je 42 dana, a srednje vrijeme trajanja 34 dana.

Pojava hipoprolaktinemije ili smanjenog prolaktina u serumu kod bolesnika liječenih aripiprazolom je 0,4% u poređenju s 0,02% za bolesnike liječene placebo. Za bolesnike liječene aripiprazolom, srednje vrijeme do početka hipoprolaktinemije bilo je 30 dana, a srednje vrijeme trajanja je 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I

U dva trosedmična, placebo kontrolisana ispitivanja monoterapije fleksibilnom dozom kod bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u smanjenju maničnih simptoma tokom 3 sedmice. Ova su ispitivanja uključila bolesnike sa ili bez psihotičnih karakteristika i sa ili bez brzih ciklusa.

U jednom trosedmičnom, placebo kontrolisanom ispitivanju monoterapije fiksnom dozom koje je uključilo bolesnike s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol se nije pokazao djelotvornijim od placeba.

U dva placebom kontrolisana i aktivno kontrolisana ispitivanja monoterapije u trajanju od 12 sedmica, kod bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa ili bez psihotičnih karakteristika, aripiprazol je pokazao nadmoćnu efikasnost u odnosu na placebo u 3. sedmici, a održavanje efikasnosti bilo je uporedivo s onim litija ili haloperidola u 12. sedmici. Sličan udio bolesnika imao je simptomatsku remisiju manije uz aripiprazol kao i uz litij ili haloperidol u 12. sedmici.

U šestosedmičnom, placebom kontrolisanom ispitivanju koje je uključilo bolesnike s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa ili bez psihotičnih karakteristika i djelomičnim nedostatkom odgovora na monoterapiju litijem ili valproatom tokom 2 sedmice pri terapijskim nivoima tih lijekova u serumu, dodatak aripiprazola kao adjuvantne terapije pokazao je nadmoćnu djelotvornost u smanjenju maničnih simptoma u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom.

U placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 26 sedmica, nakon kojeg je uslijedio produžetak u trajanju od 74 sedmice, kod maničnih bolesnika koji su postigli remisiju pomoću aripiprazola tokom stabilizacijske faze prije randomizacije, aripiprazol se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji ponavljanja bipolarnog poremećaja, prvenstveno u prevenciji ponavljanja manije, ali nije se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji ponavljanja depresije.

U placebom kontrolisanom ispitivanju, koje je trajalo 52 sedmice, kod bolesnika s trenutno prisutnim maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa 1, koji su postigli kontinuiranu remisiju (ukupan rezultat na Youngovoj skali za procjenu simptoma manije *engl. Young Mania Rating Scale* YMRS) i MADRS ukupni rezultat ≤ 12) s aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao adjuvantnom terapijom uz litij ili valproat tokom 12 uzastopnih sedmica, adjuvantna terapija aripiprazolom pokazala je nadmoć u odnosu na placebo sa 46%-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda je 0,54) u prevenciji ponavljanja bipolarnog poremećaja i sa 65%-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda je 0,35) u prevenciji ponavljanja maničnog poremećaja u odnosu na adjuvantnu terapiju placebo, ali nije uspjela pokazati nadmoć u odnosu na placebo u prevenciji ponavljanja depresije. Adjuvantna terapija aripiprazolom se pokazala nadmoćnom u odnosu na placebo u sekundarnoj mjeri ishoda, rezultatu na CGI-BP (*engl. Clinical Global Impression - Bipolar version*) skali težine bolesti (manija). U ovom ispitivanju, bolesnicima su ispitivači dodijelili otvorenu monoterapiju litijem ili valproatom da se utvrdi djelomičan izostanak odgovora. Bolesnici su bili stabilizirani tokom najmanje 12 uzastopnih sedmica na kombinaciji aripiprazola i jednakog stabilizatora raspoloženja. Stabilizirani bolesnici su zatim randomizirani u dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su nastavili primati isti stabilizator raspoloženja u kombinaciji s aripiprazolom ili placebo. Četiri podgrupe stabilizatora raspoloženja su se procjenjivale u randomiziranoj fazi: aripiprazol + litij, aripiprazol + valproat, placebo + litij, placebo + valproat. Kaplan-Meierove stope ponavljanja bilo koje epizode raspoloženja u adjuvantnoj terapijskoj grupi bile su 16% kod kombinacije aripiprazol + litij, te 18% kod kombinacije aripiprazol + valproat u odnosu na 45% kod kombinacije placebo + litij, te 19% kod kombinacije placebo + valproat.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata

U šestosedmičnom, placebom kontrolisanom ispitivanju u koje su bila uključena 302 adolescentna bolesnika sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) i prisutnim pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem psihotičnih simptoma u poređenju s placebo. U podanalizi adolescentnih bolesnika u dobi od 15 do 17 godina, koji su činili 74% ukupne populacije uključene u ispitivanje, primijećeno je održanje efekta tokom 26-sedmičnog otvorenog produžetka ispitivanja.

U 60- do 89-sedmičnom randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju adolescenata (n=146; dob od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom, postojala je statistički značajna razlika u stopi relapsa psihotičnih simptoma između grupe pacijenata koja je primala aripiprazol (19,39%) i placebo grupe (37,50%). U cjelokupnoj populaciji, tačka procjene omjera rizika (HR) (od *eng. hazard ratio* - HR) bila je 0,461 (95% interval pouzdanosti, 0,242 - 0,879). U analizama podgrupa, tačka procjene omjera rizika bila je 0,495 za osobe u dobi od 13 do 14 godina, u odnosu na 0,454 za osobe u dobi od 15 do 17 godina. Međutim, procjena HR-a za mlađu grupu pacijenata (dob od 13 do 14 godina) nije bila precizna, zbog manjeg broja osoba u toj grupi (aripiprazol: n=29; placebo: n=12), tako da interval pouzdanosti za tu procjenu (koji je u rasponu od 0,151 do 1,628) ne dopušta donošenje zaključaka o prisutnosti efekata liječenja. Nasuprot tome, 95%-ni interval pouzdanosti za HR u starijoj podgrupi (aripiprazol: n=69; placebo: n=36) iznosio je 0,242 do 0,879 (95% interval pouzdanosti), pa se u podgrupi starijih pacijenata mogao donijeti zaključak o efektu liječenja.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I kod djece i adolescenata

Aripiprazol se ispitivao u 30-sedmičnom placebom kontrolisanom ispitivanju u kojem je učestvovalo

296 djece i adolescenata (dob od 10 do 17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterije za bipolarni poremećaj tipa I s maničnim ili miješanim epizodama, s psihotičnim karakteristikama ili bez njih i koji su na početku liječenja imali Y-MRS rezultat ≥ 20 . Među bolesnicima uključenima u primarnu analizu efikasnosti, njih 139 u tom je trenutku imalo dijagnosticiran ADHD kao popratnu bolest.

Aripiprazol je bio superioran u odnosu na placebo kada je u pitanju promjena ukupnog Y-MRS rezultata u 4. i 12. sedmici u odnosu na početnu vrijednost. U post-hoc analizi je poboljšanje u odnosu na placebo bilo izraženije kod bolesnika s ADHD-om kao povezanom popratnom bolešću nego u grupi koja nije imala ADHD i u kojoj nije primijećena razlika u odnosu na placebo. Prevencija recidiva nije utvrđena.

Nuspojave koje su se najčešće javljale tokom liječenja kod bolesnika koji su primali dozu od 30 mg bili su: ekstrapiramidalni poremećaj (28,3%), somnolencija (27,3%), glavobolja (23,2%) i mučnina (14,1%). Srednja vrijednost povećanja tjelesne težine tokom 30-sedmičnog razdoblja liječenja iznosila je 2,9 kg u poređenju sa 0,98 kg kod bolesnika koji su primali placebo.

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem kod pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)
Aripiprazol se ispitivao kod bolesnika u dobi od 6 do 17 godina u dva placebom kontrolisana ispitivanja u trajanju od 8 sedmica [jedno s fleksibilnom dozom (2-15 mg/dan), drugo s fiksnom dozom (5, 10 ili 15 mg/dan)] i jednom otvorenom ispitivanju u trajanju od 52 sedmice. Početna doza u ovim ispitivanjima iznosila je 2 mg/dan te je bila povećana na 5 mg/dan nakon sedam dana, a potom se povećavala za 5 mg/dan svakih sedam dana sve dok se nije postigla ciljna doza. Više od 75% bolesnika bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je bio statistički efikasniji u poređenju s placebom prema rezultatima na podskali Razdražljivosti ABC (engl. *Aberrant Behavior Checklist*). Međutim, klinička važnost ovog nalaza nije ustanovljena. Profil sigurnosti uključio je povećanje tjelesne težine i promjene nivoa prolaktina. Trajanje dugoročnog ispitivanja sigurnosti bilo je ograničeno na 52 sedmice. U objedinjenim ispitivanjima incidenca niskog nivoa prolaktina u serumu kod djevojčica (< 3 ng/ml) liječenih aripiprazolom iznosila je 27/46 (58,7%), a kod dječaka (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6%). U placebom kontrolisanim ispitivanjima srednja vrijednost povećanja tjelesne težine iznosila je 0,4 kg u grupama koje su primale placebo i 1,6 kg u grupama koje su primale aripiprazol.

Aripiprazol je ispitivan i u placebom kontrolisanom ispitivanju dugotrajnog praćenja. Nakon stabilizovanja stanja na aripiprazolu (2-15 mg/dan) tokom 13-26 sedmica, bolesnici sa stabilnim odgovorom sljedećih su 16 sedmica održavani na aripiprazolu ili su prebačeni na placebo. Kaplan-Meierova stopa relapsa u 16. sedmici za bolesnike na aripiprazolu iznosila je 35% dok je za one na placebo bila 52%; omjer hazarda relapsa u tih 16 sedmica (aripiprazol/placebo) bio je 0,57 (nije statistički značajna razlika). Srednje povećanje tjelesne težine bolesnika tokom faze stabilizacije (najviše 26 sedmica) kod ispitanika na aripiprazolu iznosilo je 3,2 kg, a u drugoj fazi ispitivanja (16 sedmica) zabilježeno je dodatno srednje povećanje od 2,2 kg u poređenju sa 0,6 kg kod bolesnika koji su primali placebo. Ekstrapiramidalni simptomi su uglavnom prijavljeni tokom faze stabilizacije kod 17% bolesnika, pri čemu se kod 6,5% bolesnika pojavio i tremor.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem kod pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)
Djelotvornost aripiprazola bila je ispitana kod pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n=99, placebo: n=44) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 8 sedmica u kojem su terapijske grupe primale fiksne doze na temelju tjelesne težine u rasponu od 5 mg na dan do 20 mg na dan, uz početnu dozu od 2 mg. Bolesnici su bili u dobi od 7 do 17 godina i imali su prosječno 30 bodova na početku ispitivanja za ukupni zbir tikova na Yaleovoj općoj skali procjene tikova (engl. *Total Tic Score of Yale Global Tic Severity Scale - TTS-YGTSS*). Aripiprazol je pokazao poboljšanje na skali TTS-YGTSS od početne vrijednosti do one u 8. sedmici od 13,35 u grupi koja je primala nisku dozu (5 mg ili 10 mg) i 16,94 u grupi koja je primala visoku dozu (10 mg ili 20 mg) u poređenju s poboljšanjem od 7,09 u grupi koja je primala placebo.

Djelotvornost aripiprazola također je bila procijenjena u fleksibilnom rasponu doza od 2 mg na dan do 20 mg na dan uz početnu dozu od 2 mg kod pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n=32, placebo: n=29) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 10 sedmica provedenom u Južnoj Koreji. Bolesnici su bili u dobi od 6 do 18 godina i imali su prosječno 29 bodova na skali TTS-YGTSS na početku ispitivanja. Grupa koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje od 14,97 na skali TTS-YGTSS od početne vrijednosti do one u 10. sedmici u poređenju s poboljšanjem od 9,62 u grupi koja je primala placebo.

S obzirom na veličinu terapijskog učinka u odnosu na veliki učinak placeba i nejasne učinke u pogledu psihosocijalnog funkcionisanja, u ova dva kratkotrajna ispitivanja nije ustanovljena klinička

važnost pronađene djelotvornosti. Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti aripiprazola u ovom promjenjivom poremećaju.

Evropska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju shizofrenije te u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Aripiprazol se dobro apsorbuje i postiže vršnu koncentraciju u plazmi u roku od 3 do 5 sati nakon doziranja. Aripiprazol prolazi minimalno pre-sistemske metaboliziranje. Apsolutna oralna bioraspodjelivost formulacije tablete je 87%. Obrok bogat mastima nema učinak na farmakokinetiku aripiprazola.

Distribucija

Aripiprazol se opsežno distribuira po cijelom tijelu uz prividan volumen raspodjele od 4,9 l/kg, koji ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu raspodjelu. Pri terapijskim koncentracijama, više od 99% aripiprazola i dehidro-aripiprazola vezano je za serumske proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se opsežno metabolizira u jetri, prvenstveno putem tri biotransformacijska puta: dehidrogenacije, hidroksilacije i N-dealkilacije. Na osnovu ispitivanja *in vitro*, zna se da su enzimi CYP3A4 i CYP2D6 odgovorni za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, dok N-dealkilaciju katalizira enzim CYP3A4. Aripiprazol je preovladavajući oblik lijeka u sistemske cirkulaciji. U stanju dinamičke ravnoteže, dehidro-aripiprazol, aktivni metabolit aripiprazola, čini oko 40% AUC-a aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije aripiprazola iznosi oko 75 sati kod brzih CYP2D6 metabolizatora i otprilike 146 sati kod sporih CYP2D6 metabolizatora.

Ukupni klirens aripiprazola iz tijela je 0,7 ml/min/kg i primarno se odvija putem jetre.

Nakon jednokratne oralne doze aripiprazola obilježenog izotopom [¹⁴C], oko 27% primijenjene radioaktivnosti se pojavi u mokraći, a oko 60% u stolici. Manje od 1% neizmijenjenog aripiprazola izluči se mokraćom, a oko 18% se otkrije u neizmijenjenom obliku u stolici.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika aripiprazola i dehidro-aripiprazola kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina bila je slična onoj kod odraslih bolesnika nakon korekcije za razliku u tjelesnoj težini.

Farmakokinetika kod posebnih grupa bolesnika

Starije osobe

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih osoba i mladih odraslih ispitanika, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak dobi u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi kod bolesnika sa shizofrenijom.

Spol

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak spola u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi kod bolesnika sa shizofrenijom.

Pušenje

Procjenom populacijske farmakokinetike nije se otkrio dokaz klinički značajnih učinaka pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

Rasa

Populacijska farmakokinetička procjena nije dala nikakve dokaze da postoje razlike povezane s rasom u farmakokinetici aripiprazola.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičko djelovanje aripiprazola i dehidro-aripiprazola pokazalo se sličnim kod bolesnika s

teškom bubrežnom bolešću i mladih, zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje jednokratne doze kod ispitanika s različitim stepenima ciroze jetre (Child-Pugh stadij A, B i C) nije pokazalo da postoji značajan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidro-aripiprazola, ali ispitivanje je uključilo samo 3 bolesnika s cirozom jetre u stadiju C, što nije dovoljno da bi se mogli izvući zaključci o njihovom metaboličkom kapacitetu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Toksikološki značajni efekti su bili primijećeni samo pri dozama ili izloženosti koje su bile dovoljno veće od maksimalne doze ili izloženosti kod ljudi, što ukazuje da su ti efekti ograničeni ili da nisu važni za kliničku primjenu. Ovi efekti su uključivali adrenokortikalnu toksičnost ovisnu o dozi (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak ćelija parenhima) kod štakora nakon 104 sedmice primjene doze od 20 do 60 mg/kg/dan (3 do 10 puta veća od srednje vrijednosti AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude) i povišenu učestalost adrenokortikalnih karcinoma, te kombinaciju adrenokortikalnih adenoma/karcinoma kod ženki štakora koje su primale dozu od 60 mg/kg/dan (10 puta veća od srednje vrijednosti AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude). Najveća netumorogena izloženost kod ženki štakora bila je 7 puta veća od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi.

Dodatni nalaz bio je holestijaza kao posljedica precipitacije sulfatnih konjugata hidroksi metabolita aripiprazola u žuči majmuna nakon ponovljenih peroralnih doza od 25 do 125 mg/kg/dan (1 do 3 puta veća od srednje vrijednosti AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi ili 16 do 81 puta veća od maksimalne preporučene doze za ljude temeljene na mg/m²). Međutim, koncentracije sulfatnih konjugata hidroksi-aripiprazola u ljudskoj žuči pri najvišoj predloženoj dozi od 30 mg dnevno nisu bile veće od 6% koncentracije u žuči pronađene kod majmuna u 39-sedmičnom ispitivanju i daleko su ispod (6%) njihovih granica topivosti *in vitro*.

U ispitivanjima ponovljenih doza kod potomstva štakora i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je uporediv s onim kod odraslih životinja i nije bilo dokaza neurotoksičnosti ni štetnih uticaja na razvoj.

Na temelju rezultata punog raspona standardnih testova genotoksičnosti, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije umanjio plodnost u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući odgođenu fetalnu osifikaciju ovisnu o dozi i moguće teratogene uticaje, bila je primijećena kod štakora pri dozama koje su izazvale subterapijsku izloženost (na temelju AUC-a) i kod kunića pri dozama koje su izazvale izloženost 3 i 11 puta veću od srednje vrijednosti AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže uz maksimalnu preporučenu kliničku dozu. Toksičnost je za majku nastupila pri dozama sličnim onim koje izazivaju razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

Laktoza monohidrat
Kukuruzni škrob
Celuloza
Mikrokristalna celuloza
Hidroksipropil celuloza
Magnezij stearat

Ovojnica tablete (Ariprex 10 mg)

Crveni željezo oksid (E 172)

Ovojnica tablete (Ariprex 15 mg)

Žuti željezo oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju zaštićeno od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

30 tableta sa 3 Al/PVC/PVDC blistera, u kutiji.

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište), proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet) i nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

Amsal Pharmaceuticals d.o.o. Sarajevo
Igmanska 38
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Amsal Pharmaceuticals d.o.o. Sarajevo
Igmanska 38
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Amsal Pharmaceuticals d.o.o. Sarajevo
Igmanska 38
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet

Ariprex 30 x 10 mg tablete: 04-07.3-2-10020/21 od 13.12.2022.

Ariprex 30 x 15 mg tablete: 04-07.3-2-10021/21 od 13.12.2022.

9. Datum revizije teksta

13.12.2022.