

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ TREFERO

10 mg

15 mg

oralna disperzibilna tableta

aripiprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TREFERO, 10 mg, oralna disperzibilna tableta

1 oralna disperzibilna tableta sadrži:

aripiprazol 10 mg.

TREFERO, 15 mg, oralna disperzibilna tableta

1 oralna disperzibilna tableta sadrži:

aripiprazol 15 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

TREFERO, 10 mg, oralna disperzibilna tableta

Oralna disperzibilna tableta.

Blijedoružičaste, okrugle, ravne tablete, sa tačkicama različitih boja.

TREFERO, 15 mg, oralna disperzibilna tableta

Oralna disperzibilna tableta.

Svijetložute, okrugle, ravne tablete, sa tačkicama različitih boja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

TREFERO je indikovano za liječenje shizofrenije kod odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih.

TREFERO je indikovano za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tip I i u prevenciji novih maničnih epizoda kod odraslih koji su uglavnom imali manične epizode, i u kojih su prethodne manične epizode odgovarale na liječenje aripiprazolom (*Vidjeti dio 5.1*).

TREFERO je indikovano za liječenje u trajanju do najviše 12 nedjelja, umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tip I kod adolescenata u dobi od 13 godina i starijih (*Vidjeti dio 5.1*).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza lijeka Trefero je 10 do 15 mg dnevno, sa dozom održavanja od 15 mg dnevno datih u jednoj dnevnoj dozi bez obzira na obroke. Aripiprazol je efektivan u opsegu doza od 10 mg do 30 mg dnevno. Bolja efikasnost lijeka pri primjeni većih dnevnih doza od 15 mg nije potvrđena, iako pojedini pacijenti mogu imati koristi od veće doze. Maksimalna dnevna doza ne bi trebalo da prelazi 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tip I: Preporučena početna doza aripiprazola je 15 mg u jednoj dnevnoj dozi bez obzira na obrok, kao monoterapija ili u kombinovanoj terapiji (vidjeti dio 5.1). Neki pacijenti mogu imati koristi od većih doza. Maksimalna dnevna doza ne bi trebalo da prelazi 30 mg.

Prevenција ponovnog javljanja maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tip I: Za prevenciju rekurentnih maničnih epizoda kod pacijenata koji su primali aripiprazol kao monoterapiju ili u kombinovanoj terapiji, nastaviti terapiju istim dozama. Podešavanje dnevnih doza, uključujući i redukciju doze treba razmotriti na osnovu kliničkog stanja.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata u dobi od 15 godina i starijih: preporučena doza lijeka Trefero je 10 mg/dan, a primjenjuje se jedanput na dan, bez obzira na obroke. Liječenje bi trebalo započeti s 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.). Trefero je efikasan u rasponu doza od 10 mg do 30 mg/dan. Nije dokazana bolja efikasnost prilikom primjene doza većih od 10 mg na dan, mada pojedini pacijenti mogu imati koristi od primjene veće doze.

Trefero se ne preporučuje za primjenu kod pacijenata sa shizofrenijom mlađih od 15 godina, zbog nedovoljno 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 lijeka Trefero je 10 mg/dan, u jednoj dnevnoj dozi bez obzira na obrok.

Liječenje bi trebalo započeti s 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 većih od 10 mg na dan, dok je dnevna doza od 30 mg povezana sa znatno većom incidencom značajnih neželjenih reakcija, uključujući i događaje povezane s ekstrapiramidalnim simptomima, somnolenciju, 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.). U mlađih pacijenata postoji povećan rizik od neželjenih događaja povezanih s aripiprazolom. Stoga se Trefero ne preporučuje za primjenu u pacijenata mlađih od 13 godina (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem: sigurnost i efikasnost lijeka Trefero u 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 lijeka Trefero u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina još uvijek nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1., međutim nije moguće dati preporuku za doziranje.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre: Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim do umjerenim stepenom oštećenja funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, dostupni podaci su nedovoljni da bi se dale preporuke za doziranje. Kod ovih pacijenata pažljivo dozirati lijek. Ipak, maksimalnu dnevnu dozu od 30 mg kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre treba koristiti s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega: Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Starije osobe

Nije utvrđena efikasnost aripiprazola u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja tipa I kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih. Zbog veće osjetljivosti ove populacije, potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze kada to klinički faktori nalažu (vidjeti dio 4.4.).

Pol: Nije potrebno podešavanje doze kod žena u poređenju sa pacijentima muškog pola (vidjeti dio 5.2).

Pušači: Zbog metaboličkog puta aripiprazola kod pušača nije potrebno podešavanje doze (vidjeti dio 4.5).

Podešavanje doze zbog interakcija: Kada se istovremeno primjenjuju snažni CYP3A4 ili CYP2D6 inhibitori, dozu aripiprazola treba smanjiti. Kada se inhibitori CYP3A4 ili CYP2D6 povlače iz kombinovane terapije, dozu aripiprazola treba povećati (vidjeti dio 4.5).

Prilikom istovremene primjene snažnih CYP3A4 induktora, dozu aripiprazola treba povećati. Kada se induktori CYP3A4 povlače iz kombinovane terapije, dozu aripiprazola treba smanjiti na preporučenu dozu (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Lijek TREFERO je namijenjen za oralnu upotrebu.

Oralnu disperzibilnu tabletu treba staviti u usta na jezik, gdje će se brzo razgraditi (rastvoriti) u pljuvački. Može se uzimati s tečnošću ili bez nje. Intaktnu oralnu disperzibilnu tabletu teško je izvaditi (odstraniti) iz usta. S obzirom da je oralna disperzibilna tableta lomljiva, treba je primijeniti odmah nakon vađenja iz blistera. Alternativno, oralnu disperzibilnu tabletu je moguće rastvoriti u vodi, te tako dobiti suspenziju popiti.

Oralne disperzibilne tablete mogu se koristiti kao zamjena za aripiprazol tablete kod pacijenata koji imaju poteškoće s gutanjem aripiprazol tableta (vidjeti dio 5.2.).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav lijeka (*vidjeti dio 6.1*).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Pri primjeni terapije antipsihoticima, za poboljšanje kliničkog stanja pacijenta može biti potrebno od nekoliko dana do nekoliko nedjelja. Potreban je pažljiv nadzor pacijenta u tom periodu.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja je sastavni dio psihotičnih bolesti i poremećaja raspoloženja i u pojedinim slučajevima je prijavljena ubrzo nakon započinjanja terapije ili promjene antipsihotičke terapije, uključujući i primjenu aripiprazola (vidjeti dio 4.8).

U slučaju primjene antipsihotičke terapije kod visokorizičnih pacijenata potreban je pažljivi nadzor pacijenata.

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim bolestima (istorija infarkta miokarda ili ishemijske bolesti srca, srčane insuficijencije ili poremećajima sprovođenja), cerebrovaskularnim bolestima, stanjima sa predispozicijom za hipotenziju (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivima) ili hipertenzijom, uključujući ubranu ili malignu hipertenziju.

Prilikom upotrebe antipsihotika bilo je slučajeva venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima, često već imaju stečene faktore rizika za VTE, prije ili tokom liječenja aripiprazolom, moraju se utvrditi svi mogući faktori rizika za VTE i preduzeti preventivne mjere.

Produženje QT intervala

U kliničkim studijama za aripiprazol, incidenca produženja QT intervala se nije razlikovala u poređenju sa placebom. Aripiprazol treba s oprezom primjenjivati kod pacijenata koji u porodičnoj anamnezi imaju produženje QT intervala (vidjeti dio 4.8.).

Tardivna diskinezija

U kliničkim studijama koje su trajale godinu dana ili kraće, u toku primjene aripiprazola povremeno su prijavljivani slučajevi diskinezije. Ukoliko se kod pacijenta na terapiji aripiprazolom jave znaci tardivne diskinezije, razmotriti redukciju doze ili obustavu terapije. Ovi simptomi se mogu povremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida terapije.

Ostali ekstrapiramidalni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripiprazola, primijećeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se znaci i simptomi ostalih ekstrapiramidalnih poremećaja jave kod pacijenta koji primjenjuje aripiprazol, trebalo bi razmotriti smanjenje doze i pažljivo kliničko praćenje.

Maligni neuroleptički sindrom (MNS)

MNS je potencijalno fatalni skup simptoma udružen sa primjenom antipsihotičnih lijekova. U kliničkim studijama sa aripiprazolom, prijavljeni su rijetki slučajevi MNS. Kliničke manifestacije MNS su hiperpireksija, rigiditet mišića, izmijenjen mentalni status i pokazatelji nestabilnosti autonomnog nervnog sistema (nepravilan puls ili poremećaj krvnog pritiska, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znaci mogu biti povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, mioglobinurija (rabdomioliza) i akutna bubrežna insuficijencija. Međutim, bilo je i slučajeva povišenih vrijednosti kreatin fosfokinaze i rabdomiolize, nevezanih sa MNS. Ukoliko se kod pacijenta jave znaci i simptomi koji ukazuju na MNS ili pacijent ima visoku temperaturu koja se ne može objasniti i nema dodatnih kliničkih manifestacija MNS, terapiju svim antipsihoticima, uključujući i aripiprazol treba prekinuti.

Konvulzije

U kliničkim studijama sa aripiprazolom, povremeno je bilo prijavljenih slučajeva konvulzija. Iz tog razloga, aripiprazol treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji u anamnezi imaju konvulzije ili stanja udružena sa konvulzijama.

Stariji pacijenti sa psihozom koja je uzrokovana demencijom

Povećan mortalitet: U tri placebo-kontrolisane studije (n=938; prosječna starost 82,4 godine; opseg: 56-99 godina) sa aripiprazolom kod starijih pacijenata sa psihozom udruženom sa Alchajmerovom bolešću, pacijenti liječeni aripiprazolom su bili u povećanom riziku od smrti u poređenju sa pacijentima na placebo. Stopa smrtnosti kod pacijenata liječenih aripiprazolom je bila 3,5% u poređenju sa 1,7% koliko je bilo u placebo grupi. Iako su uzroci smrti bili različiti, većina smrtnih slučajeva je bila ili kardiovaskularne prirode (npr. srčana insuficijencija, iznenadna smrt) ili kao posljedica infekcije (npr. pneumonija) (vidjeti dio 4.8.).

Cerebrovaskularna neželjena dejstva: U istim studijama, kod pacijenata su prijavljena cerebrovaskularna neželjena dejstva (npr. moždani udar, prolazni ishemijski atak) uključujući smrtnu slučajevu (prosječna starost: 84 god; opseg: 78-88 godina). U ovim studijama ukupno kod 1,3% pacijenata na aripiprazolu su prijavljena cerebrovaskularna neželjena dejstva u poređenju sa 0,6% pacijenata na placebo. Ova razlika nije bila od statističkog značaja. Međutim, u jednoj od ovih studija, sa fiksnim dozama, zabilježena je značajna povezanost doze i cerebrovaskularnih neželjenih dejstava kod pacijenata liječenih aripiprazolom (vidjeti dio 4.8.).

TREFERO nije indikovao za liječenje psihoza uzrokovanih demencijom.

Hiperglikemija i diabetes mellitus

Kod pojedinih pacijenata liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol prijavljena je hiperglikemija, u pojedinim slučajevima ekstremna i udružena sa ketoacidozom ili hiperosmolarnom komom ili smrću. Faktori rizika za pojavu ozbiljnih komplikacija mogu biti gojaznost i pozitivna porodična anamneza dijabetesa. U kliničkim studijama sa aripiprazolom, nije bilo značajnih razlika u incidenci neželjenih dejstava povezanih sa hiperglikemijom (uključujući dijabetes) ili u abnormalnim vrijednostima glikemije, u poređenju sa placebo. Precizne procjene rizika pojave neželjenih dejstava vezanih za hiperglikemiju kod pacijenata liječenih aripiprazolom ili drugim atipičnim antipsihoticima nisu dostupne da bi se moglo uraditi direktno poređenje. Pacijente liječene bilo kojim antipsihotikom, uključujući i aripiprazol, bi trebalo pratiti zbog eventualne pojave znakova ili simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijente sa dijabetes melitusom ili sa faktorima rizika za pojavu dijabetesa treba pratiti zbog eventualnog pogoršanja regulacije glukoze (vidjeti dio 4.8.).

Preosjetljivost

Prilikom upotrebe aripiprazola mogu se javiti reakcije preosjetljivosti sa simptomima alergije (vidjeti dio 4.8.).

Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne mase se često viđa kod shizofreničara i pacijenata sa bipolarnom manijom zbog postojanja pridruženih bolesti, upotrebe antipsihotika za koje se zna da povećavaju tjelesnu masu i

lošeg životnog stila, i može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Postmarketinški, među pacijentima koji su koristili aripiprazol su prijavljeni slučajevi povećanja tjelesne mase. Povećanje tjelesne mase se obično javljalo kod pacijenata koji imaju značajne faktore rizika, kao što su istorija dijabetesa, poremećaja štitne žlijezde ili adenom hipofize. U kliničkim studijama aripiprazol nije dovodio do klinički značajnog povećanja tjelesne mase kod odraslih pacijenata (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima adolescentnih pacijenata s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 sedmice liječenja. Povećanje tjelesne težine treba pratiti u adolescentnih pacijenata s bipolarnom manijom. Ukoliko je povećanje mase klinički značajno, razmotriti redukciju doze (vidjeti dio 4.8).

Disfagija

Kod liječenja antipsihoticima, uključujući i aripiprazol prijavljeni su slučajevi poremećaja motiliteta jednjaka i aspiracija. Aripiprazol treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa povećanim rizikom od aspiracione pneumonije.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona (impulsa)

Tokom liječenja s aripiprazolom, pacijenti mogu imati povećane porive, posebno za kockanjem, te nemogućnost da kontroliraju te porive. Ostali porivi koji su bili prijavljivani uključuju: povećan poriv za seks, kompulzivno kupovanje (shopping), prekomjerno ili kompulzivno unošenje hrane (prejedaње), te druga impulzivna i kompulzivna ponašanja. Važno je da ljekar koji propisuje aripiprazol dobije informaciju od pacijenata ili njihovih staratelja, posebno o tome da li je tokom liječenja s aripiprazolom došlo do razvoja novih ili povećanih poriva za kockanje, za seks, kompulzivni shopping, 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 u pacijenta razviju ovakvi porivi tokom liječenja s aripiprazolom (vidjeti dio 4.8.).

Pomoćne supstance

Lijek sadrži pomoćnu supstancu manitol. Manitol može imati blago laksativno djelovanje.

Pacijenti sa pratećim poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD)

Uprkos visokoj učestalosti komorbiditeta bipolarnog poremećaja tip I i ADHD, veoma su ograničeni dostupni podaci o bezbjednosti istovremene upotrebe aripiprazola i stimulanasa; iz tog razloga, potreban je izrazit oprez kada se ovi lijekovi daju istovremeno.

Padovi

Aripiprazol može uzrokovati somnolenciju, posturalnu hipotenziju te motoričku i senzoričku nestabilnost, što može dovesti do padova. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s povećanim rizikom te treba razmotriti primjenu niže početne doze (npr. stariji bolesnici ili bolesnici s narušenim zdravstvenim stanjem, vidjeti dio 4.2).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Zbog svog antagonističkog dejstva na α_1 -adrenergičke receptore, aripiprazol ima potencijal da pojača dejstva pojedinih antihipertenziva.

Zbog primarnog uticaja aripiprazola na CNS potreban je poseban oprez ukoliko se koristi u kombinaciji sa alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na CNS zbog potenciranja neželjenih reakcija kao što je sedacija (vidjeti dio 4.8).

Ukoliko se aripiprazol primjenjuje istovremeno sa lijekovima za koje se zna da uzrokuju produženje QT intervala ili poremećaj elektrolita, potreban je oprez.

Potencijal drugih lijekova da utiču na aripiprazol:

Famotidin, antagonist H_2 -receptora, koji sprečava lučenje želudačne kiseline smanjuje stepen resorpcije aripiprazola, ali se smatra da to nije od kliničkog značaja.

Aripiprazol se metaboliše na više načina, preko CYP2D6 i CYP3A4, ali ne i preko CYP1A enzima. Iz tog razloga kod pušača nije potrebno podešavanje doze.

Hinidin i drugi CYP2D6 inhibitori

U kliničkim studijama rađenim na zdravim osobama, snažni inhibitor CYP2D6 (hinidin) je povećao PIK aripiprazola za 107%, dok je C_{max} bio nepromijenjen. PIK i C_{max} dehidro-aripiprazola, aktivnog metabolita, su smanjeni za 32% i 47%. Dozu aripiprazola treba smanjiti na otprilike polovinu od propisane doze u slučaju istovremene upotrebe sa hinidinom. Može se očekivati da drugi snažni inhibitori CYP2D6, kao što su fluoksetin i paroksetin, imaju sličan uticaj, pa je potrebno na sličan način i redukovati dozu.

Ketokonazol i drugi CYP3A4 inhibitori

U kliničkim studijama rađenim na zdravim osobama, snažni inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povećavao je PIK i C_{max} aripiprazola za 63%, odnosno, 37%. PIK i C_{max} dehidro-aripiprazola su bili povećani za 77%, odnosno, 43%. Kod CYP2D6 slabih metabolizera, istovremena upotreba snažnih inhibitora CYP3A4 može dovesti do povećanja koncentracija aripiprazola u plazmi u poređenju sa CYP2D6 snažnim metabolizerima. Kada se razmatra istovremena upotreba ketokonazola ili drugog snažnog CYP3A4 inhibitora sa aripiprazolom, potencijalna korist terapije treba da prevazilazi potencijalni rizik po pacijenta. Ukoliko se primjenjuje ketokonazol istovremeno sa aripiprazolom, dozu aripiprazola treba smanjiti na približno polovinu propisane doze. Može se očekivati da drugi snažni inhibitori CYP3A4, kao što su itraconazol i inhibitori HIV proteaza, imaju sličan uticaj, pa je potrebno na sličan način i redukovati dozu (vidjeti dio 4.2.). Nakon prekida terapije CYP2D6 ili CYP3A4 inhibitorima, dozu aripiprazola povećati na nivo prije započinjanja konkomitantne terapije. Kada se istovremeno koriste slabi inhibitori CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram), može se očekivati umjereni porast koncentracije aripiprazola u plazmi.

Karbamazepin i drugi CYP3A4 induktori

Nakon istovremene primjene karbamazepina, snažnog induktora CYP3A4 i oralnog aripiprazola, kod pacijenata sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, prosječne vrijednosti C_{max} i PIK aripiprazola su bile 68%, odnosno, 73% niže u poređenju sa onim kada je aripiprazol primjenjivan sam u dozi od 30 mg. Slično, nakon istovremene primjene karbamazepina prosječne vrijednosti C_{max} i PIK dehidro-aripiprazola su bile 69%, odnosno, 71% niže u poređenju sa onim kada je aripiprazol primjenjivan sam. Dozu aripiprazola treba udvostručiti kada se istovremeno daje karbamazepin. Može se očekivati da drugi potentni induktori CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenc, nevirapin i kantarion) imaju sličan uticaj, pa je potrebno na sličan način povećati dozu aripiprazola. Nakon prestanka terapije snažnim CYP3A4 induktorima, dozu aripiprazola treba smanjiti na preporučenu.

Valproat i litijum

Kada su valproat ili litijum davani istovremeno sa aripiprazolom, nije bilo klinički značajnih promjena u koncentracijama aripiprazola. Stoga, nije potrebno prilagođavati dozu aripiprazola kada se istovremeno primjenjuje valproat ili litijum.

Potencijal aripiprazola da utiče na druge lijekove

U kliničkim studijama, doze aripiprazola od 10-30 mg dnevno nisu imale značajan efekat na metabolizam supstrata CYP2D6 (dekstrometorfan/3-metoksिमорфинski odnos), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (dekstrometorfan). Dodatno, aripiprazol i dehidro-aripiprazol nisu pokazali da imaju potencijal da utiču na CYP1A2-posredovan metabolizam *in vitro*. Dakle, mala je vjerovatnoća da aripiprazol uzrokuje klinički značajne interakcije sa lijekovima posredstvom ovih enzima.

Kada se aripiprazol daje istovremeno sa valproatom, litijumom ili lamotriginom, nije bilo klinički značajnih promjena u koncentracijama valproata, litijuma ili lamotrigina.

Serotoninski sindrom

Kod pacijenata koji su uzimali aripiprazol prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma i mogući znaci i simptomi ovog stanja se mogu javiti posebno u slučajevima istovremene upotrebe drugih serotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) ili lijekova za koje se zna da povećavaju koncentracije aripiprazola (vidjeti dio 4.8).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih i dobro kontrolisanih studija o primjeni aripiprazola kod trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije; ipak, nije utvrđena uzročna povezanost sa aripiprazolom. Studije na životinjama ne mogu da isključe moguću razvojnu toksičnost (*vidjeti dio 5.3*). Pacijentkinje savjetovati da obavijeste ljekara ukoliko ostanu trudne ili planiraju trudnoću u toku terapije aripiprazolom. Zbog nedovoljno bezbjednosnih podataka kod ljudi i zabrinjavajućih rezultata u reproduktivnim studijama na životinjama, ovaj lijek ne bi trebalo koristiti u trudnoći sem ukoliko očekivana korist za majku jasno opravdava potencijalni rizik za fetus.

Novorođenčad, čije su majke u toku trećeg trimestra trudnoće koristile antipsihotike (uključujući i aripiprazol), su u riziku od pojave neželjenih dejstava uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome obustave koji mogu varirati po težini i trajanju. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertoniје, hipotoniје, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Iz tog razloga je potreban pažljiv nadzor novorođenčadi (*vidjeti dio 4.8*).

Dojenje

Aripiprazol/metaboliti se izlučuju u mlijeko dojilja. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja aripiprazolom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Aripiprazol nije djelovao štetno na plodnost, na osnovu podataka iz studija reproduktivne toksičnosti.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

▲ TREFERO je trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti. Prilikom uzimanja lijeka se zabranjuje upravljanje motornim vozilima i mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnih podataka

Najčešće prijavljena neželjena dejstva u placebo kontrolisanim studijama su bile akatizija i nauzeja, koje su se javljale kod više od 3% pacijenata oralno liječenih aripiprazolom.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Incidence neželjenih reakcija povezanih s liječenjem s aripiprazolom, prikazane su tabelarno u nastavku teksta. Tabela 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 temeljem dostupnih podataka). Unutar svake od ovih grupe, neželjene reakcije poredane su prema opadajućoj ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih tokom postmarketinškog perioda ne može se odrediti, budući da su proizašle iz spontaniz izvještaja. Posljedično tome, učestalost tih neželjenih događaja klasifikovana je kao „nepoznato“.

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Leukopenija Neutropenija Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema			Alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući i oticanje jezika, edem jezika, edem lica, pruritus ili urtikariju)
Endokrinološki poremećaji		Hiperprolaktinemija Snižen prolaktin u krvi	Dijabetička hiperosmolarna koma Dijabetička ketoacidoza
Poremećaji metabolizma i ishrane	Dijabetes melitus	Hiperglikemija	Hiponatrijemija Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica Anksioznost Nemir	Depresija Hiperseksualnost	Pokušaj suicida, suicidalne ideje i izvršenje suicida (vidjeti dio 4.4.) Patološko kockanje Poremećaji kontrole impulsa Prekomjerno konzumiranje hrane (prejedanje) Kompulzivna kupovina Poriomanija Agresija Agitacija Nervoza
Poremećaji nervnog sistema	Akatizija Ekstrapiramidalni poremećaj Tremor Glavobolja Sedacija Pospanost Omaglica	Tardivna diskinezija Distonija Sindrom nemirnih nogu	Maligni neuroleptički sindrom (MNS) Grand mal konvulzije Serotoninski sindrom Poremećaj govora
Poremećaji oka	Zamagljen vid	Diplopija Fotofobija	Okulogirna kriza
Srčani poremećaji		Tahikardija	Iznenadna neobjašnjiva smrt Torsades de pointes Ventrikularne aritmije Srčani arrest

			Bradikardija
Vaskularni poremećaji		Ortostatska hipotenzija	Venska tromboembolija (uključujući i plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) Hipertenzija Sinkopa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Štucanje	Aspiracijska pneumonija Laringospazam Orofaringealni spazam
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija Dispepsija Mučnina Hipersekrecija pljuvačke Povraćanje		Pankreatitis Disfagija Dijareja Abdominalna nelagodnost Nelagodnost u želucu
Poremećaji jetre i žuči			Zatajenje jetre Hepatitis Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip Fotosenzitivna reakcija Alopecija Hiperhidroza Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva			Rabdomioliza Mialgija Ukočenost
Poremećaji mišićno-skeletnog, i vezivnog tkiva			Urinarna inkontinencija Urinarna retencija
Stanja vezana uz trudnoću, puerperij i perinatalni period			Neonatalni sindrom ustezanja/apstinencije od lijeka (vidjeti dio 4.6.)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Prijapizam
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor		Poremećaj regulacije tjelesne temperature (npr. hipotermija, pireksija)

			Bol u prsima
			Periferni edem
Pretrage			Smanjena tjelesna težina
			Porast tjelesne težine
			Povećana alanin aminotransferaza
			Povećana aspartat aminotransferaza
			Povećana gama glutamil transferaza
			Povećana alkalna fosfataza
			Produženje QT intervala
			Povećana glukoza u krvi
			Povećan glikolizirani hemoglobin
			Variranje (fluktuacija) glukoze u krvi
			Povećana kreatin fosfokinaza

Opis izabranih neželjenih reakcija

Odrasli

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

Shizofrenija: U dugoročnoj 52-nedjeljnoj kontrolisanoj studiji, pacijenti liječeni aripiprazolom su imali ukupnu nižu učestalost (25,8%) pojave EPS-a, uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u poređenju sa onim liječenim haloperidolom (57,3%). U dugoročnom 26-nedjeljnom placebo-kontrolisanom ispitivanju, incidenca EPS-a je bila 19% kod aripiprazolom liječenih pacijenata i 13,1% kod pacijenata na placebo. U drugoj dugoročnoj 26-nedjeljnoj kontrolisanoj studiji, učestalost EPS-a je bila 14,8% kod aripiprazolom liječenih pacijenata u poređenju sa 15,1% kod olanzapinom liječenih pacijenata.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tip I: U 12-nedjeljnom kontrolisanom ispitivanju, incidenca EPS-a je bila 23,5% kod pacijenata liječenih aripiprazolom i 53,3% haloperidolom liječenih pacijenata. U drugom 12-nedjeljnom ispitivanju, incidenca EPS-a je bila 26,6% kod pacijenata liječenih aripiprazolom i 17,6% kod onih liječenih litijumom. U dugoročnoj 26-nedjeljnoj fazi održavanja placebo-kontrolisane studije incidenca EPS je bila 18,2% kod aripiprazolom liječenih pacijenata i 15,7% kod placebo liječenih pacijenata.

Akatizija: U placebo-kontrolisanim studijama, incidenca akatizije kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem je bila 12,1% kod pacijenata na aripiprazolu i 3,2% kod pacijenata na placebo. Kod pacijenata sa shizofrenijom incidenca akatizije je bila 6,2% kod primjene aripiprazola i 3,0% kod placebo.

Distonija

Efekat klase: Simptomi distonije, produženih abnormalnih kontrakcija mišićnih grupa, mogu se javiti kod osjetljivih osoba tokom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju: spazam mišića vrata, ponekad napredujući do stezanja u grlu, otežanog gutanja, otežanog disanja, i/ili protruzije jezika. Dok se ovi simptomi mogu javiti i pri malim dozama, češće i u težem obliku se javljaju pri

primjeni većih doza antipsihotika prve generacije. Povišen rizik od distonije je primjećen kod muškaraca i mladih starosnih grupa.

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 usporedbi s početnim vrijednostima (dio 5.1).

Laboratorijski parametri

Poređenja aripiprazola i placeba nisu ukazala na klinički značajne razlike u odnosu pacijenata koji su imali potencijalno klinički značajne promjene u rutinskim laboratorijskim i lipidnim parametrima (vidjeti dio 5.1). Povišene vrijednosti CPK (kreatin fosfokinaze), koje su uglavnom prolazne i asimptomatske, su primijećene kod 3,5% aripiprazolom liječenih pacijenata u poređenju sa 2,0% pacijenata na placebo.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata u dobi od 15 godina i starijih

U kratkotrajnom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju u kojem su učestvovala 302 adolescenta (uzrast: 13-17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta neželjenih reakcija bile su slične onima u odraslih, osim što su sljedeće reakcije prijavljivane češće u adolescenta koji su primali aripiprazol nego u odraslih koji su primali placebo (i češće nego uz placebo):

Somnolencija/sedacija i ekstrapiramidalni poremećaj bili su prijavljivani veoma često ($\geq 1/10$), dok su suha usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija bili prijavljivani često ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Sigurnosni profil u 26-sedmičnom otvorenom produženom ispitivanju bio je sličan sigurnosnom profilu uočenom u kratkotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju.

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

U ispitivanoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (uzrast: 13-17 godina), koji su primali lijek u trajanju do 2 godine, incidenca niskog serumskog prolaktina kod djevojaka (< 3 ng/ml) bila je 29,5%, a kod mladića (< 2 ng/ml) 48,3%. U populaciji adolescenata (uzrast: 13-17 godina) sa shizofrenijom, izloženih aripiprazolu u dozi od 5 do 30 mg i u trajanju do 72 mjeseca, incidenca niskog serumskog prolaktina u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 25,6%, a u mladića (< 2 ng/ml) 45,0%.

Tokom dva dugotrajna ispitivanja adolescenata (uzrast: 13-17 godina) sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem, koji su bili liječeni s aripiprazolom, incidenca niskog serumskog prolaktina u 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 neželjenih djelovanja u adolescenta s bipolarnim poremećajem tipa I, bile su slične onima u odraslih, osim za sljedeće reakcije: veoma često ($\geq 1/10$) - somnolencija (23,0%), ekstrapiramidalni poremećaj (18,4%), akatizija (16,0%) i umor (11,8%); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) - bol u gornjem dijelu abdomena, ubrzan srčani ritam, povećana tjelesna težina, povećan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sljedeća neželjena djelovanja bila su u mogućoj povezanosti s dozom: 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 promjene tjelesne težine u adolescenta 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, somnolencija i umor češće su primjećivani kod pacijenata s bipolarnim poremećajem, nego kod pacijenata sa shizofrenijom.

U pedijatrijskoj populaciji s bipolarnim poremećajem (uzrast: 10-17 godina) koja je lijeku bila izložena tokom najviše 30 sedmica, incidenca niskih nivoa serumskog prolaktina iznosila je 28,0% kod djevojčica (<3 ng/ml), a 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 (prejedanje), mogu se javiti u pacijenata koji se liječe s 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 koristi/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 nasoj 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 Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

U kliničkim studijama i postmarketinškom iskustvu, bilo je slučajnog ili namjernog akutnog predoziranja aripiprazolom kod odraslih u dozama procijenjenim do 1260 mg bez smrtnih slučajeva. Potencijalno medicinski važni znaci i simptomi su uključivali letargiju, povišeni krvni pritisak, somnolenciju, tahikardiju, nauzeju, povraćanje i dijareju. Uz to, bilo je i prijava slučajnog predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) kod djece, ali bez smrtnih ishoda. Potencijalno medicinski ozbiljni znaci i simptomi su uključivali somnolenciju, prolazni gubitak svijesti i ekstrapiramidalne simptome.

Liječenje predoziranja

Terapija predoziranja treba da se koncentriše na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti disajnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju i terapiju simptoma. Treba razmotriti upotrebu više lijekova u terapiji. Iz tog razloga treba odmah započeti kardiovaskularni monitoring, koji treba da uključi kontinuirano elektrokardiografsko praćenje zbog moguće pojave aritmija. U slučaju potvrđenog predoziranja ili sumnje na predoziranje aripiprazolom potreban je pažljiv medicinski nadzor i praćenje pacijenta sve do njegovog oporavka.

Aktivni ugalj (50 g) primjenjen sat vremena nakon aripiprazola, smanjuje C_{max} za oko 41%, a PIK za oko 51%, sugerišući da aktivni ugalj može biti od koristi u liječenju predoziranja.

Hemodijaliza

Iako nema informacija o efektu hemodijalize u liječenju predoziranja aripiprazolom, mala je vjerovatnoća da bi hemodijaliza bila od koristi u terapiji predoziranja, jer se aripiprazol u visokom procentu vezuje za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici, drugi antipsihotici

ATC kod: N05AX12

Mehanizam dejstva

Pretpostavlja se da je efikasnost aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tip I posredovana kombinacijom parcijalnog agonizma dopaminskih D₂ i serotoninskih 5HT_{1A} receptora i antagonizma serotoninskih 5HT_{2A} receptora. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva dopaminergičke hiperaktivnosti kod životinjskih modela i agonistička svojstva dopaminske hipoaktivnosti kod životinjskih modela. Aripiprazol je *in vitro* pokazao veliki afinitet vezivanja za dopaminske D₂ i D₃, serotoninske 5HT_{1A} i 5HT_{2A} receptore i umjereni afinitet za dopaminske D₄, serotoninske 5HT_{2C} i 5HT₇, alfa-1 adrenergičke i histaminske H₁ receptore. Aripiprazol je također pokazao umjereni afinitet za mjesto ponovnog preuzimanja serotonina i zanemarljiv afinitet za muskarinske receptore. Interakcije sa receptorima koji nisu dopaminskog i serotoninskog podtipa mogu objasniti neke od kliničkih efekata aripiprazola.

Doze aripiprazola u opsegu od 0,5 mg do 30 mg primijenjene jednom dnevno kod zdravih dobrovoljaca u trajanju od dvije nedjelje dovele su do dozno-zavisne redukcije u vezivanju ¹¹C-rakloprida, liganda D₂/D₃ receptora za nucleus caudatus i putamen što je detektovano pozitron emisijom tomografijom.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Odrasli

Shizofrenija: U tri kratkotrajne (4 do 6 nedjelja) placebo-kontrolisane studije koje su uključivale 1228 odraslih pacijenata sa shizofrenijom sa pozitivnim i negativnim simptomima, aripiprazol je bio udružen sa statistički značajnim poboljšanjem psihotičnih simptoma u poređenju sa placebo.

Aripiprazol efektivno održava kliničko poboljšanje kod pacijenata koji su dobro reagovali na započinjanje terapije. U haloperidolom-kontrolisanoj studiji, odnos pacijenata kod kojih se održavao dobar odgovor na terapiju u periodu od 52 nedjelje bio je sličan kod obje grupe (kod grupe na aripiprazolu 77%, a na haloperidolu 73%). Ukupna stopa završetka studije bila je značajno veća kod pacijenata na aripiprazolu (43%), nego na haloperidolu (30%). Stvarni rezultati u skalama korišćeni kao sekundarni krajnji ciljevi, uključujući PANSS i Montgomery-Asberg skale za depresiju su pokazali značajno poboljšanje u poređenju sa haloperidolom.

U 26-nedjeljnom, placebo-kontrolisanom ispitivanju kod odraslih stabilizovanih pacijenata sa hroničnom shizofrenijom, aripiprazol je imao značajno veće smanjenje stope relapsa od 34%, u poređenju sa 57% na placebo.

Povećanje tjelesne mase: U kliničkim studijama nije pokazano da aripiprazol indukuje klinički značajno povećanje tjelesne mase. U 26-nedjeljnoj, olanzapin-kontrolisanoj, duplo-slijepoj, multinacionalnoj studiji koja je uključivala 314 pacijenata sa shizofrenijom i gdje je primarni krajnji cilj bilo povećanje tjelesne mase, značajno manji broj pacijenata imao je barem 7%-no povećanje tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost (npr. povećanje težine od najmanje 5,6 kg za srednju početnu tjelesnu težinu od približno 80,5 kg) uz aripiprazol (n=18, ili 13% procjenjivanih pacijenata), pri komparaciji s olanzapinom (N=45 ili 33% evaluiranih pacijenata).

Lipidni parametri: U zbirnim analizama lipidnih parametara iz placebo-kontrolisanih kliničkih studija rađenih na odraslima, nije pokazano da aripiprazol indukuje klinički značajne promjene u nivoima ukupnog holesterola, triglicerida, HDL i LDL.

Prolaktin

Nivoi prolaktina evaluirani su u svim ispitivanjima svih doza aripiprazola (n= 28.242). Učestalost hiperprolaktinemije ili povećanog serumskog prolaktina u pacijenata liječenih s aripiprazolom (0.3%), bila je slična kao uz placebo (0.2%). Za pacijente koji su primali aripiprazol, srednje vrijeme do početka hiperprolaktinemije iznosilo je 42 dana, a prosječno trajanje 34 dana.

Učestalost hipoprolaktinemije ili smanjenog serumskog prolaktina u pacijenata liječenih s aripiprazolom iznosila je 0.4%, u komparaciji s 0.02% u pacijenata koji su primali placebo. U pacijenata koji su primali aripiprazol, srednje vrijeme do početka hipoprolaktinemije iznosilo je 30 dana, a prosječno trajanje 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tip I: U dvije tronedjeljne, fleksibilno dozne, placebo-kontrolisane studije monoterapije kod pacijenata sa maničnim ili mješovitim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je pokazao superiornu efikasnost u poređenju sa placebo u smanjenju

maničnih simptoma u periodu od tri nedjelje. Ove studije su uključivale pacijente sa ili bez psihotičnih karakteristika i sa i bez brzih ciklusa.

U jednoj tronedjeljnoj, placebo-kontrolisanoj, studiji monoterapije sa fiksnim dozama kod pacijenata sa maničnim ili mješovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, aripiprazol se nije pokazao efikasniji od placeba.

U dvije 12 nedjelja duge, placebo i aktivno kontrolisane studije monoterapije kod pacijenata sa maničnim ili mješovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, sa ili bez psihotičnih karakteristika, aripiprazol se pokazao bolji u poređenju sa placebom u trećoj nedjelji, a održavanje efekta u dvanaestoj nedjelji je bilo uporedivo sa litijumom i haloperidolom. Aripiprazol je takođe pokazao uporediv procenat pacijenata u remisiji maničnih simptoma, kao i litijum i haloperidol u dvanaestoj nedjelji.

U šestonedjeljnom, placebo-kontrolisanom ispitivanju koje je uključivalo pacijente sa maničnim ili mješovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, sa ili bez psihotičnih karakteristika, koji djelimično nisu reagovali na monoterapiju litijumom ili valproatom, koji su bili u terapijskim nivoima u serumu, tokom dvije nedjelje, uvođenje aripiprazola kao dodatne terapije je dovelo do bolje efikasnosti u smanjenju maničnih simptoma u poređenju sa monoterapijom litijumom ili valproatom.

U 26 nedjelja dugom, placebo-kontrolisanom ispitivanju, praćenom 74 nedjelje, kod maničnih pacijenata koji su postigli remisiju sa aripiprazolom u toku stabilizacione faze prije randomizacije, aripiprazol se pokazao superiorniji od placeba u sprečavanju ponovne pojave bipolarnog poremećaja, prije svega u prevenciji relapsa manije, ali se nije pokazao efikasniji od placeba u sprečavanju pojave depresije.

U 52 nedjelje dugoj, placebo-kontrolisanoj studiji, kod pacijenata sa trenutno maničnim ili mješovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, koji su postigli održivu remisiju (Y-MRS i MADRS ukupni skorovi ≤ 12) sa aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao dodatnoj terapiji litijumu ili valproatu tokom 12 uzastopnih nedjelja, dodatak aripiprazola se pokazao superiorniji u poređenju sa placebom sa 46% smanjenim rizikom (odnos rizika 0,54) u prevenciji bipolarnog poremećaja i 65% smanjenim rizikom (odnos rizika 0,35) u prevenciji rekurencije manije, ali nije pokazao superiornost u odnosu na placebo u prevenciji depresije. Dodati aripiprazol se pokazao superiorniji u poređenju sa placebom i kod mjerenja sekundarnih ishoda, globalnog kliničkog utiska težine bolesti (manija) (GBI-BP Severity of Illness score). U ovom otvorenom ispitivanju, pacijenti su bili raspoređeni u grupu liječenu monoterapijom litijumom ili valproatom u cilju utvrđivanja djelimičnog izostanka odgovora na terapiju. Pacijenti su bili stabilizovani najmanje 12 uzastopnih nedjelja kombinacijom aripiprazola i istog stabilizatora raspoloženja. Stabilizovani pacijenti su zatim bili randomizirani tako da nastave liječenje sa istim stabilizatorom raspoloženja i duplo-slijepo sa aripiprazolom ili placebom. Procjenjivane su 4 podgrupe stabilizatora raspoloženja u fazi randomizacije: aripiprazol+litijum; aripiprazol+valproat; placebo+litijum; placebo+valproat. Kaplan-Meier-ove procjene rekurencije bilo koje epizode poremećaja raspoloženja za dodatne grupe su bile 16% kod aripiprazola+litijum i 18% kod aripiprazola+valproat u poređenju sa 45% kod placeba+litijum i 19% kod placeba+valproat.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata

U šestosedmičnom, placebo kontrolisanom ispitivanju u koje su bila uključena 302 adolescentna pacijenta sa shizofrenijom (uzrast od 13 do 17 godina) i uz prisutne pozitivne ili negativne simptome, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem psihotičnih simptoma, u poređenju s placebom. U analizi podgrupe adolescentnih pacijenata u dobi od 15 do 17 godina, koji su činili 74% ukupne populacije uključene u ispitivanje, primijećeno je održanje efekta tokom 26-sedmičnog otvorenog produženog ispitivanja.

U randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 60 do 89 sedmica, kod adolescentnih osoba (n=146; uzrast: 13-17 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 (uzrast: 13-14 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 stoga moglo zaključiti da je kod starijih bolesnika bio prisutan terapijski učinak.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I, kod djece i adolescenata

Aripiprazol je bio ispitivan u 30-sedmičnoj placebo kontrolisanoj studiji, u kojoj je učestvovalo 296 djece i adolescenata (uzrast: 10-17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterije za bipolarni poremećaj tipa I, s maničnim ili mješovitim epizodama, te sa ili bez psihotičnih karakteristika, a koji su na početku liječenja imali Y-MRS zbir bodova ≥ 20 . Među pacijentima uključenim u primarnu analizu efikasnosti, njih 139 je u tom trenutku imalo dijagnosticiran ADHD kao popratnu bolest.

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

Neželjena dejstva koja su se najčešće javljale tokom liječenja kod pacijenata koji su primali dozu od 30 mg bili su: ekstrapiramidalni poremećaj (28,3 %), somnolencija (27,3 %), glavobolja (23,2 %) i mučnina (14,1 %). Srednje povećanje tjelesne težine tokom 30-sedmičnog perioda terapije iznosilo je 2,9 kg, u poređenju s 0,98 kg u pacijenata koji su primali placebo.

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem kod pedijatrijskih pacijenata (vidjeti dio 4.2.)

Aripiprazol je ispitivan kod pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina, u dvije placebo kontrolisane studije u trajanju od 8 sedmica [studija s fleksibilnom dozom (2-15 mg/dan) i studija s fiksnom dozom (5, 10 ili 15 mg/dan)], te u jednoj otvorenoj studiji u trajanju od 52 sedmice. Početna doza u ovim ispitivanjima iznosila je 2 mg/dan, bila je povećana na 5 mg/dan nakon jedne sedmice, a potom je povećavana za po 5 mg/dan u sedmičnim intervalima, sve dok se nije postigla ciljna doza. Više od 75% pacijenata bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je pokazao statistički superiorniju efikasnost u odnosu na placebo prema Aberrant Behavior Checklist podskali za procjenu razdražljivosti. Međutim, klinička relevantnost ovog nalaza nije ustanovljena. Profil sigurnosti uključivao je i povećanje tjelesne težine i promjene nivoa prolaktina. Trajanje dugoročnog ispitivanja sigurnosti bilo je ograničeno na 52 sedmice. U objedinjenim ispitivanjima, incidenca niskih serumskih nivoa prolaktina kod djevojčica (< 3 ng/ml) liječenih s aripiprazolom iznosila je 27/46 (58,7%), a kod dječaka (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6%). U placebo kontrolisanim ispitivanjima, srednje povećanje tjelesne težine iznosilo je 0,4 kg uz placebo, a 1,6 kg uz aripiprazol.

Aripiprazol je ispitivan i u placebo kontrolisanom ispitivanju s dugotrajnom fazom održavanja. Nakon stabilizacije uz aripiprazol (2-15 mg/dan) tokom 13-26 sedmica, pacijenti sa stabilnim odgovorom su sljedećih 16 sedmica bili održavani na aripiprazolu ili su bili prebačeni na placebo. Kaplan-Meierove stope relapsa u 16. sedmici za pacijente na aripiprazolu iznosile su 35%, dok su za pacijente na placebo iznosile 52%; omjer rizika za relaps unutar 16 sedmica (aripiprazol/placebo) bio je 0,57 (razlika koja nije statistički značajna). Srednje povećanje tjelesne težine pacijenata tokom faze stabilizacije (najviše 26 sedmica) uz aripiprazol, iznosilo je 3,2 kg, dok je u drugoj fazi ispitivanja (16 sedmica) zabilježeno dodatno srednje povećanje od 2,2 kg, u poređenju sa 0,6 kg uz placebo. Ekstrapiramidalni simptomi uglavnom su bili uočavani tokom faze stabilizacije i to u 17% pacijenata, pri čemu se tremor javio kod 6,5% pacijenata.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem kod pedijatrijskih pacijenata (vidjeti dio 4.2.)

Efikasnost aripiprazola bila je ispitivana kod pedijatrijskih osoba s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n=99, placebo: n=44), u randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji, u trajanju od 8 sedmica, u kojoj su terapijske grupe primale fiksne doze na temelju tjelesne težine, u rasponu od 5 mg/dan do 20 mg/dan, a uz početnu dozu od 2 mg. Pacijenti su bili uzrasta od 7 do 17 godina i imali su prosječni zbir bodova 30 na Total Tic Score of Yale Global Tic Severity Scale - TTS-YGTSS skali za procjenu tikova. Aripiprazol je pokazao poboljšanje na TTS-YGTSS skali, od početne vrijednosti do vrijednosti ustanovljene u 8. sedmici, od 13,35 u grupi koja je primala nisku dozu (5 mg ili 10 mg), a od 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.

Efikasnost aripiprazola takođe je bila procjenjivana u fleksibilnom rasponu doza od 2 mg/dan do 20 mg/dan (uz početnu dozu od 2 mg), kod pedijatrijskih osoba s Touretteovim sindromom (aripiprazol:

n=32, placebo: n=29), tokom randomizirane, dvostruko-slijepe placebom kontrolisane studije sprovedene u Južnoj Koreji, u trajanju od 10 sedmica. Pacijenti su bili uzrasta od 6 do 18 godina i na početku ispitivanja imali su prosječno 29 bodova na TTS-YGTSS skali. Grupa pacijenata koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje od 14,97 na TTS-YGTSS skali (od početne vrijednosti do vrijednosti ustanovljene u 10. sedmici), u poređenju sa poboljšanjem od 9,62 u placebo grupi. U ova dva kratkoročna ispitivanja nije ustanovljena klinička relevantnost pronađene efikasnosti, s obzirom na jačinu terapijskog efekta, u odnosu na veliki učinak placeba i s nejasnim efektima vezanim za psihosocijalno funkcionisanje. Nisu dostupni dugoročni podaci o sigurnosti i efikasnosti aripiprazola kod ovog promjenjivog (fluktuirajućeg) poremećaja. Evropska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka sa sadržajem aripiprazola, u liječenju shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Aripiprazol se dobro resorbuje, maksimalne koncentracije u plazmi se javljaju 3-5 sati nakon doziranja. Aripiprazol podliježe minimalnom presistemskom metabolizmu. Apsolutna oralna bioraspoloživost iz tableta je 87%. Obrok sa visokim sadržajem masti nije imao uticaj na farmakokinetiku aripiprazola.

Distribucija

Aripiprazol se široko distribuira u tijelu sa očiglednim volumenom distribucije od 4,9 l/kg, ukazujući na izrazitu ekstravaskularnu distribuciju. U terapijskim koncentracijama, aripiprazol i dehidroaripiprazol su u procentu većem od 99% vezani za serumske proteine, prije svega za albumin.

Metabolizam

Aripiprazol se snažno metaboliše u jetri prije svega preko tri puta biotransformacije: dehidrogenacija, hidroksilacija i N-dealkilacija. Na osnovu *in vitro* studija CYP3A4 i CYP2D6 enzimi su odgovorni za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, a enzim CYP3A4 za njegovu N-dealkilaciju. Polovina lijeka u cirkulaciji je u obliku aripiprazola. U ravnotežnom stanju, dehidro-aripiprazol, aktivni metabolit, predstavlja oko 40% PK-a aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Srednje poluvrijeme eliminacije aripiprazola je oko 75 sati kod ekstenzivnih metabolizera CYP2D6 i približno 146 sati kod slabih metabolizera CYP2D6.

Ukupni klirens aripiprazola je 0,7 ml/min/kg, uglavnom preko jetre.

Nakon primjene jedne oralne doze [¹⁴C]-obilježenog aripiprazola, približno 27% primjenjene radioaktivnosti je otkriveno u urinu i oko 60% u fecesu. Manje od 1% nepromijenjenog aripiprazola je otkriveno u urinu, a oko 18% nepromijenjenog aripiprazola u fecesu.

Pedijatrijska populacija

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

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Starije osobe

Nema razlika u farmakokinetici aripiprazola između starijih i mlađih odraslih osoba, niti je uočen uticaj godina u populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod shizofrenih pacijenata.

Pol

Nema razlika u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ženskih i muških osoba, niti je uočen uticaj pola u populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod shizofrenih pacijenata.

Pušenje

Populaciona farmakokinetika nije otkrila klinički značajan uticaj pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

Rasa

Populaciona farmakokinetika nije otkrila klinički značajne razlike u zavisnosti od rase na farmakokinetiku aripiprazola.

Oštećena funkcija bubrega

Utvrđeno je da su farmakokinetičke karakteristike aripiprazola i dehidro-aripiprazola bile slične kod pacijenata sa ozbiljnim bubrežnim oboljenjima i mladih zdravih osoba.

Oštećena funkcija jetre

Studija gdje je primjenjena jedna doza kod osoba sa različitim stepenom ciroze jetre (Child-Pugh klase A, B i C) nije otkrila značajan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidro-aripiprazola, ali je studija uključivala samo 3 pacijenta sa C klasom ciroze jetre, što nije dovoljno da bi se donio zaključak o njihovom metaboličkom kapacitetu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički bezbjednosni podaci nisu otkrili poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbjednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Toksikološki značajni efekti su primijećeni samo pri dozama ili izloženosti lijeka koje su bile značajno veće od maksimalne doze ili izloženosti kod ljudi, ukazujući da su ovi efekti ograničeni ili bez kliničkog značaja. Uključivali su: dozno-zavisnu adrenokortikalnu toksičnost (akumulacija lipofuscin pigmenta i/ili gubitak parenhimalnih ćelija) kod pacova nakon 104 nedjelje pri primjeni doza od 20 do 60 mg/kg/dan (3-10 puta prosječne vrijednosti PIK u stanju ravnoteže prilikom primjene maksimalne preporučene doze kod ljudi) i povećana učestalost adrenokortikalnog karcinoma i kombinovanog adrenokortikalnog adenoma/karcinoma kod ženki pacova pri dozi od 60 mg/kg/dan (10 puta prosječne vrijednosti PIK u stanju ravnoteže prilikom primjene maksimalne preporučene doze kod ljudi). Najviša izloženost aripiprazolu koja nije izazivala tumor kod ženki pacova je bila 7 puta veća od izloženosti ljudi pri primjeni preporučene doze.

Dodatni nalaz je bila holestijaza kao posljedica taloženja sulfatnih konjugata hidroksi metabolita aripiprazola u žučnoj kesi majmuna nakon primjene više oralnih doza od 25 do 125 mg/kg/dan (1 do 3 puta više vrijednosti PIK u stanju ravnoteže prilikom primjene maksimalne preporučene kliničke doze ili 16 do 81 puta više od maksimalne preporučene doze kod ljudi računato na mg/m²). Ipak, koncentracije sulfatnih konjugata hidroksi aripiprazola u žuči kod ljudi, i pri najvećoj preporučenoj dozi, 30 mg/dan, nisu bile više od 6% od koncentracija nađenih u žuči majmuna u 39-nedjeljnoj studiji i bile su znatno ispod (6%) svojih granica u *in vitro* rastvorljivosti.

U studijama ponovljenih doziranja kod juvenilnih pacova i pasa, toksični profil aripiprazola je bio uporediv sa onim primijećenim kod odraslih životinja i nije bilo dokaza o njegovoj neurotoksičnosti ili negativnom uticaju na razvoj.

Na osnovu rezultata kompletnog obima standardnih genotoksičnih testova, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije imao štetan uticaj na plodnost u reproduktivnim studijama toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući dozno-zavisnu usporenu fetalnu osifikaciju i mogući teratogeni potencijal, su primijećeni kod pacova pri primjeni doza koje su dovele do subterapijske izloženosti lijeku (na osnovu PIK-a) i kod kunića u dozama koje su dovele do izloženosti 3-11 puta većoj od prosječnih vrijednosti PIK-a u stanju ravnoteže pri maksimalno preporučenoj kliničkoj dozi. Toksičnost kod majki se javljala pri primjeni doza sličnim onima koje izazivaju razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

TREFERO, 10 mg, oralna disperzibilna tableta

- Manitol
- Maltodekstrin
- Celuloza mikrokristalna (Avicel PH 101)
- Celuloza mikrokristalna (Avicel PH 112)
- Kros повідon (Polyplasdone XL-10)
- Natrijum hidrogen karbonat
- Vinska kiselina

- Silicijum koloidni, bezvodni (Aerosil 200)
- Saharin natrijum
- Vanila krem aroma
- Magnezijum stearat (biljnog porekla)
- Gvožđe oksid crveno.

TREFERO, 15 mg, oralna disperzibilna tableta

- Manitol
- Maltodekstrin
- Celuloza mikrokristalna (Avicel PH 101)
- Celuloza mikrokristalna (Avicel PH 112)
- Krospovidon (Polyplasdone XL-10)
- Natrijum hidrogen karbonat
- Vinska kiselina
- Silicijum koloidni, bezvodni (Aerosil 200)
- Saharin natrijum
- Vanila krem aroma
- Magnezijum stearat (biljnog porekla)
- Gvožđe oksid žuto.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

TREFERO, 10 mg, oralna disperzibilna tableta

Blister (oPA/Al/PVC/Al).

Kutija sa 3 blistera po 10 oralnih disperzibilnih tableta.

TREFERO, 15 mg, oralna disperzibilna tableta

Blister (oPA/Al/PVC/Al).

Kutija sa 3 blistera po 10 oralnih disperzibilnih tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Tretero, oralna disperzibilna tableta, 30 x 10 mg : 04-07.3-2-12755/24 od 18.06.2025. godine
Tretero, oralna disperzibilna tableta, 30 x 15 mg : 04-07.3-2-12756/24 od 18.06.2025. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.06.2025.