

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ ARIPRIZOL
10 mg, tableta
15 mg, tableta
30 mg, tableta
aripiprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

▲ ARIPRIZOL 10 mg tablete: jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.
▲ ARIPRIZOL 15 mg tablete: jedna tableta sadrži 15 mg aripiprazola.
▲ ARIPRIZOL 30 mg tablete: jedna tableta sadrži 30 mg aripiprazola.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

ARIPRIZOL 10 mg tableta je pravougaona, bikonveksna, blijedo ružičasta tableta s razdjelnom linijom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

ARIPRIZOL 15 mg tableta je okrugla, ravna, blijedo žuta tableta.

ARIPRIZOL 30 mg tableta je okrugla, bikonveksna, blijedo ružičasta tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ARIPRIZOL je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 15 i više godina.

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

ARIPRIZOL je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u 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 ili 15 mg dnevno uz dozu održavanja od 15 mg dnevno. Lijek se uzima jedanput dnevno neovisno o obrocima.

Aripiprazol je djelotvoran u rasponu doza od 10 do 30 mg na dan. Nije utvrđena veća djelotvornost pri dozama većima od dnevne doze od 15 mg, iako pojedini bolesnici mogu imati koristi od većih doza ovog lijeka. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: preporučena početna doza aripiprazola je 15 mg jedanput na dan, neovisno o obrocima, kao monoterapija ili u kombinaciji (vidjeti dio 5.1). Nekim bolesnicima mogu koristiti veće doze. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

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

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 i više godina

Preporučena doza za aripiprazol je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći aripiprazol oralnu otopinu 1 mg/ml od drugog proizvođača)

tokom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tokom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Po potrebi, doza se može dalje povećavati u koracima od po 5 mg, s time da se ne smije prekoračiti maksimalna dnevna doza od 30 mg (vidjeti dio 5.1).

Aripiprazol je učinkovit u rasponu doza od 10 do 30 mg/dan. Nije se pokazalo da dnevne doze veće od 10 mg imaju veću djelotvornost, premda pojedinim bolesnicima može koristiti viša doza.

Aripiprazol se ne preporučuje za primjenu u bolesnika sa shizofrenijom mlađih od 15 godina, zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

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

Preporučena doza za aripiprazol je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći aripiprazol oralnu otopinu 1 mg/ml od drugog proizvođača) tokom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tokom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg.

Liječenje treba trajati samo onoliko koliko je potrebno da se simptomi stave pod kontrolu, a ne smije biti duže od 12 sedmica. Nije dokazano da doze veće od 10 mg dnevno imaju veću djelotvornost, a doza od 30 mg dnevno povezuje se sa znatno većom incidencijom značajnih nuspojava, uključujući događaje povezane s ekstrapiramidnim simptomima, somnolenciju, umor i povećanje tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Doze veće od 10 mg/dan stoga treba primjenjivati samo u iznimnim slučajevima i uz strog klinički nadzor (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

U mlađih bolesnika postoji povećan rizik od pojave nuspojava povezanih s aripiprazolom. Stoga se aripiprazol ne preporučuje za primjenu u bolesnika mlađih od 13 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem

Djelotvornost i sigurnost aripiprazola u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuke o doziranju.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem

Sigurnost i djelotvornost lijeka ARIPRIZOL u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom nije potrebno prilagođavati dozu.

Starije osobe

Djelotvornost aripiprazola u liječenju shizofrenije ili maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja tipa I u bolesnika dobi od 65 godina i starijih nije utvrđena. S obzirom na veću osjetljivost te populacije, potrebno je razmisliti o manjoj početnoj dozi kada na to upozoravaju klinički faktori (vidjeti dio 4.4).

Spol

Nije potrebno prilagođivati dozu u žena u usporedbi s muškarcima (vidjeti dio 5.2).

Pušenje

S obzirom na metabolički put aripiprazola nije potrebna prilagodba doze u pušača (vidjeti dio 4.5).

Usklađivanje doze s obzirom na interakcije

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

Pri istovremenoj primjeni snažnih CYP3A4 induktora i aripirazola, dozu aripirazola treba povećavati. Kada se CYP3A4 induktor povlači iz kombinacijske terapije, dozu aripirazola treba smanjiti do preporučene doze (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

ARIPRIZOL je namijenjen za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Lijek je kontraindiciran u slučajevima preosjetljivosti na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Može biti potrebno nekoliko dana do nekoliko sedmica terapije antipsihoticima prije nego što nastupi poboljšanje kliničkog stanja bolesnika. Tokom tog razdoblja, bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom.

Suicidalnost

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

Kardiovaskularni poremećaji

Aripirazol se treba davati uz oprez bolesnicima s poznatom kardiovaskularnom bolešću (srčani infarkt ili ishemička bolest srca, zatajivanje srca ili poremećaji provodljivosti u povijesti bolesti), cerebrovaskularnom bolešću, stanjima koja u bolesnika stvaraju predispoziciju za hipotenziju (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivima) ili hipertenzijom, uključujući ubranu ili malignu hipertenziju.

Slučajevi venske tromboze bili su zabilježeni u vezi s primjenom antipsihotika. Budući da bolesnici na terapiji antipsihoticima često imaju stečeni faktor rizika za vensku trombozu, svi mogući rizični faktori za vensku trombozu moraju se otkriti prije i za vrijeme liječenja aripirazolom, uz provođenje preventivnih mjera.

Produženje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima aripirazola, učestalost produženog QT intervala bila je uporediva s placebom. Kao i druge antipsihotike, aripirazol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika u čijoj porodici ima osoba s produženim QT intervalom (vidjeti dio 4.8).

Tardivna diskinezija

u kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine ili kraće, diskinezija povezana s liječenjem je manje često prijavljena nuspojava tokom liječenja aripirazolom. Ukoliko se znaci i simptomi tardivne diskinezije pojave u bolesnika na terapiji aripirazolom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije (vidjeti dio 4.8). Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili pojaviti nakon prekida liječenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripirazola primijećeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se u bolesnika koji uzimaju aripirazol pojave znakovi i simptomi ekstrapiramidnih simptoma, treba razmotriti smanjenje doze i strog klinički nadzor.

Neuroleptični maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno smrtonosni skup simptoma povezan s primjenom antipsihotika. U kliničkim su ispitivanjima tokom liječenja aripirazolom zabilježeni rijetki slučajevi NMS. Kliničke manifestacije NMS su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjeni mentalni status, te je zabilježena nestabilnost autonomnog nervnog sistema (neravnomjerni puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i srčana disritmija). Dodatni znaci mogu uključivati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdmiolizu) i akutno zatajenje

bubrega. Međutim, povišena kreatin fosfokinaza i rabdomioliza, koje nisu nužno u vezi s NMS, također su zabilježene. Ukoliko bolesnik razvije simptome koji upućuju na NMS, ili se pojavi neobjašnjiva visoka tjelesna temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, sva terapija za liječenje psihoze, uključujući aripiprazol, mora se prekinuti.

Napadi

U kliničkim ispitivanjima tokom liječenja aripiprazolom zabilježeni su slučajevi napada. Zbog toga aripiprazol treba davati s oprezom bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju konvulzivni poremećaj ili imaju stanja povezana s napadima (vidjeti dio 4.8.).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Povećana smrtnost

U tri placebom kontrolisana ispitivanja (n=938; srednja dob: 82,4 godine; raspon: 56-99 godina) u starijih bolesnika s psihozom povezanom s Alzheimerovom bolešću, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su u poređenju s placebo skupinom povećani rizik smrti. Stopa smrtnosti u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 3,5% u poređenju s 1,7% u skupini koja je dobivala placebo. Iako su uzroci smrti bili raznoliki, 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 ishemička ataka), uključujući smrtni ishod, bili su zabilježeni u bolesnika (srednja dob: 84 godine; raspon: 78-88 godina). Općenito, u 1,3% bolesnika liječenih aripiprazolom zabilježeni su cerebrovaskularni neželjeni efekti, u poređenju s 0,6% bolesnika koji su u tim ispitivanjima dobivali placebo. Ta razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od ovih ispitivanja, odnosno u ispitivanju fiksnim dozama, u bolesnika liječenih aripiprazolom postojala je značajna povezanost doze i cerebrovaskularnih neželjenih efekata (vidjeti dio 4.8.).

Aripiprazol nije indiciran za liječenje psihoze povezane s demencijom.

Hiperglikemija i šećerna bolest

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

Porast tjelesne mase uobičajen je u bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, zbog komorbiditeta, uzimanja antipsihotika za koje je poznato da uzrokuju porast tjelesne mase i loših životnih navika, što može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Nakon stavljanja aripiprazola u promet, u bolesnika koji su ga uzimali zabilježen je porast tjelesne mase. U slučajevima porasta tjelesne mase obično se radi o bolesnicima sa značajnim rizičnim faktorima kao što su šećerna bolest, poremećaji štitnjače ili adenom hipofize. U kliničkim ispitivanjima nije pokazano da aripiprazol uzrokuje klinički značajan porast tjelesne mase (vidjeti dio 5.1.).

U kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 sedmice liječenja. Treba pratiti povećanje tjelesne težine u adolescentnih bolesnika s 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 s primjenom antipsihotika, uključujući aripiprazol. Kada u bolesnika postoji rizik aspiracijske upale pluća, aripiprazol kao i ostali antipsihotici trebaju se primjenjivati uz oprez.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

Bolesnici mogu osjetiti pojačane porive, osobito za kockanjem, te nemogućnost kontroliranja tih poriva dok uzimaju aripiprazol. Drugi porivi koji su bili zabilježeni uključuju: pojačan seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje (engl. binge eating) te druga impulzivna ili kompulzivna ponašanja. Važno je da ljekari koji propisuju lijek konkretno pitaju bolesnike ili njihove negovatelje jesu li razvili nov ili pojačan poriv za kockanjem, seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje ili druge porive dok se liječe aripiprazolom. Potrebno je imati na umu da simptomi poremećaja kontrole nagona mogu biti povezani s osnovnim poremećajem; međutim, u nekim slučajevima, zabilježen je prestanak poriva sa sniženjem doze ili prestankom primjene lijeka. Ako se ne prepoznaju, poremećaji kontrole nagona mogu naškoditi kako bolesniku, tako i drugima. Ako bolesnik razvije takve porive dok uzima aripiprazol, razmotrite sniženje doze ili prestanak primjene lijeka (vidjeti dio 4.8.).

Laktoza

ARIPRIZOL tablete sadrže laktozu, pa ih ne trebaju uzimati bolesnici s rijetkim nasljednim problemom intolerancije galaktoze, deficitom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze.

Bolesnici s 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 istodobne primjene aripiprazola i stimulansa; stoga je potreban izniman oprez kod istodobne primjene tih dvaju lijekova.

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 s 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 s 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 s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju produženje QT intervala ili neravnotežu elektrolita.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na aripiprazol:

H₂ antagonist famotidin (blokator želučane kiseline) smanjuje brzinu apsorpcije aripiprazola, no ovaj se efekat ne čini klinički relevantnim.

Aripiprazol se metabolizira višestrukim putevima, uključujući CYP2D6 i CYP3A4 enzime, ali ne CYP1A enzime. Stoga u pušača nije potrebno prilagođavati dozu.

Kinidin i drugi inhibitori CYP2D6

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

Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, snažan inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povećao je AUC aripirazola za 63%, a C_{max} za 37%. AUC dehidroaripirazola povisio se za 77%, a C_{max} dehidroaripirazola povećao se za 43%. U sporih CYP2D6 metabolizatora, istovremena primjena snažnih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim koncentracijama aripirazola u plazmi u poređenju s brzim metabolizatorima CYP2D6. Pri razmatranju istovremene primjene ketokonazola i ostalih snažnih CYP3A4 inhibitora s aripirazolom, moguća korist treba nadjačati mogući rizik za bolesnika. Pri istovremenoj primjeni ketokonazola i aripirazola, dozu aripirazola 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 ukidanja CYP2D6 ili 3A4 inhibitora, doziranje aripirazola treba se vratiti na nivo od prije uvođenja prateće terapije.

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

Karbamazepin i drugi induktori CYP3A4

Nakon istodobne primjene karbamazepina, jakog induktora CYP3A4, i peroralnog aripirazola bolesnicima sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} aripirazola bila je manja za 68 %, a AUC-a za 73 % u usporedbi s onima kad se aripirazol (30 mg) primjenjivao sam. Slično tome, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} dehidro-aripirazola nakon zajedničke primjene s karbamazepinom bila je manja za 69 %, a AUC-a za 71 % od onih nakon liječenja samo aripirazolom. Doza aripirazola mora se udvostručiti kad se uz aripirazol istodobno primjenjuje karbamazepin. Slični učinci mogu se očekivati i kod istodobne primjene aripirazola i drugih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin i gospina trava) pa se stoga moraju provesti slična povećanja doza. Nakon prekida primjene jakih induktora CYP3A4, dozu aripirazola potrebno je smanjiti na preporučenu dozu.

Valproat i litij

Pri istovremenoj primjeni aripirazola s valproatom ili litijem, nije bilo klinički značajne promjene u koncentracijama aripirazola pa stoga nije potrebna prilagodba doze kad se valproat ili litij primjenjuju uz aripirazol.

Utjecaj aripirazola na ostale lijekove:

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

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

Serotoninski sindrom

U bolesnika liječenih aripirazolom prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma, a mogući znakovi i simptomi ovog stanja osobito se mogu pojaviti u slučajevima istodobne 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 s aripiprazolom u trudnica. Iako su zabilježene kongenitalne anomalije, uzročna povezanost s aripiprazolom nije bila utvrđena. Studije na životinjama nisu mogle isključiti moguću toksičnost na razvoj (vidjeti dio 5.3). Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svojeg ljekara ukoliko zatrudne ili žele zanijeti tokom liječenja aripiprazolom. S obzirom na nedovoljne informacije o sigurnosti u ljudi i sumnji na temelju rezultata reproduktivnih studija na životinjama, ovaj se lijek ne treba primjenjivati u trudnoći, osim ako očekivana korist jasno opravdava mogući rizik po plod.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući aripiprazol) tokom zadnjeg tromjesečja trudnoće pod rizikom su pojave neželjenih efekata, uključujući ekstrapiramidalne simptome i simptome ustezanja koji mogu biti različitog stepena težine i različitog trajanja. Zabilježeni su razdražljivost, hipertonija, hipotonija, tremor, pospanost, respiratorni distress i poremećaji hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Aripiprazol se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. 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

Na temelju podataka iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti, aripiprazol nije narušio plodnost.

4.7 Utjecaj 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 utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama zbog mogućih učinaka na nervni i vidni sistem, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid, diplopija (vidjeti dio 4.8.).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u placebom kontrolisanim ispitivanjima su akatizija i mučnina. Svaka se pojavljuje u više od 3% bolesnika liječenih oralnim oblicima aripiprazola.

Tablični popis nuspojava

Incidencija nuspojava povezanih s terapijom aripiprazolom prikazana je u tablici niže. Tablica se temelji na nuspojavama prijavljenima tokom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti; vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema opadajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet ne može se odrediti jer su izvedene iz spontanijh prijava. Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava navodi se kao "nepoznata".

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija neutropenija trombocitopenija

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sistema			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otečen jezik, 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 samoubojstva, suicidalne misli i počinjeno samoubojstvo (vidjeti dio 4.4), patološko kockanje, poremećaji kontrole nagona, kompulzivno prejedanje, kompulzivno kupovanje, poriomanija, agresija, agitacija, nervoza
Poremećaji nervnog sistema	akatzija, ekstrapiramidalni poremećaj, tremor, glavobolja, sedacija, somnolencija, omaglica	tardivna diskinezija distonija, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom (NMS), konvulzije tipa grand mal, serotoninški sindrom, poremećaj govora
Poremećaji oka	zamađljen vid	Diplopija fotofobija	okulogirna kriza
Srčani poremećaji		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt, <i>torsades de pointes</i> , ventrikularne aritmije, srčani arest, bradikardija
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu), hipertenzija, sinkopa
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja		štucavica	aspiracijska pneumonija, laringospazam, orofaringealni spazam

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji probavnog sistema	konstipacija, dispepsija, mučnina, hipersekrecija sline, povraćanje		pankreatitis, disfagija, proljev, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu
Poremećaji jetre i žuči			zatajenje jetre, hepatitis, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, fotosenzitivna reakcija, alopecija, hiperhidroza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			rabdmioliza, mialgija, ukočenost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			urinarna inkontinencija, retencija urina
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			sindrom ustezanja od lijeka u 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 prsištu, periferni edem
Pretrage			smanjena tjelesna težina, povećanje tjelesne težine, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze, produžen QT interval, povišena glukoza u

	Često	Manje često	Nepoznato
			krvi, povišen glikirani hemoglobin, fluktucija glukoze u krvi, povišena vrijednost kreatin fosfokinaze

Opis odabranih nuspojava

Odrasli

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS):

Shizofrenija - u dugotrajnom kontrolisanom ispitivanju trajanja 52 sedmice, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su sveukupno nižu (25,8%) učestalost EPS uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u poređenju s bolesnicima liječenima haloperidolom (57,3%). U dugotrajnom placebo kontrolisanom ispitivanju trajanja 26 sedmica, učestalost EPS bila je 19% u bolesnika liječenih aripiprazolom, a 13,1% u bolesnika koji su dobivali placebo. U drugom dugotrajnom kontrolisanom ispitivanju trajanja 26 sedmica, učestalost EPS bila je 14,8% u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,1% u bolesnika liječenih olanzapinom.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I - u kontrolisanom ispitivanju trajanja 12 sedmica, učestalost EPS bila je 23,5% u bolesnika liječenih aripiprazolom i 53,3% u bolesnika liječenih haloperidolom. U drugom ispitivanju trajanja 12 sedmica, učestalost EPS bila je 26,6% u bolesnika liječenih aripiprazolom i 17,6% u bolesnika liječenih litijem. U dugotrajnoj fazi održavanja placebo kontrolisanog ispitivanja, koja je trajala 26 sedmica, učestalost EPS bila je 18,2% u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,7% u bolesnika koji su dobivali placebo.

Akatizija

U placebo kontrolisanim ispitivanjima, učestalost akatizije u bipolarnih bolesnika bila je 12,1% uz liječenje aripiprazolom i 3,2% uz dobivanje placebo. U bolesnika sa shizofrenijom učestalost akatizije bila je 6,2% uz liječenje aripiprazolom i 3,0% uz placebo.

Distonija

Efekat skupine: simptomi distonije, produžene neuobičajene kontrakcije mišićnih grupa, mogu se pojaviti u osjetljivih pojedinaca tokom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju: grčeve mišića vrata koji se ponekad razviju do suženja ždrijela, poteškoće gutanja, poteškoće disanja i/ili protruzije jezika. Ovi se simptomi mogu pojaviti pri niskim dozama, no javljaju se češće, ozbiljniji su i jači uz primjenu viših doza te jačih antipsihotika prve generacije. Povećani rizik akutne distonije opažen je u muškaraca i u mlađim dobnim grupama.

Prolaktin

U kliničkim ispitivanjima za odobrenu(e) indikaciju(e) i nakon stavljanja lijeka u promet, s aripiprazolom je uočeno i povećanje i smanjenje razine prolaktina u serumu u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti dio 5.1.).

Laboratorijski parametri

Usporedbe između aripiprazola i placebo obzirom na broj bolesnika s potencijalno klinički značajnim promjenama rutinskih laboratorijskih vrijednosti i lipida nisu ukazale na medicinski značajne razlike (vidjeti dio 5.1.). Povišene vrijednosti CPK (kreatin fosfokinaze), načelno prolazne i asimptomatske, bile su

opažene u 3,5% bolesnika uz terapiju aripiprazolom, u poređenju s 2,0% bolesnika koji su dobivali placebo.

Pedijatrijska populacija:

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih

U kratkotrajnom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju koje je uključilo 302 adolescenta (13-17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta neželjenih efekata bila je slična kao u odraslih, osim što su sljedeći događaji opažani češće u adolescenata na terapiji aripiprazolom u odnosu na odrasle na terapiji aripiprazolom (te češće nego li u placebo skupini): pospanost/sedacija i ekstrapiramidalni poremećaji bili su opaženi vrlo često ($\geq 1/10$); suha usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija bili su opažani često ($\geq 1/100 < 1/10$).

Sigurnosni profil u 26-sedmičnom otvorenom produžetku ispitivanja bio je sličan onom koji je opažen tokom kratkog, placebo kontrolisanog ispitivanja.

Sigurnosni profil u dugotrajnom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju također je bio sličan, osim što su sljedeće nuspojave bile zabilježene češće nego u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali placebo: često ($\geq 1/100, < 1/10$) su bili zabilježeni smanjena tjelesna težina, povišen inzulin u krvi, aritmija i leukopenija.

U ukupnoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (13-17 godina) izloženoj aripiprazolu u trajanju do dvije godine, incidencija niske razine prolaktina (< 3 ng/ml) u žena bila je 29,5%, a niske razine prolaktina u muškaraca (< 2 ng/ml) bila je 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, incidencija niskih razina prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 25,6%, a u mladića (< 2 ng/ml) 45,0%.

U dva dugotrajna ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom i u bolesnika s bipolarnim poremećajem liječenih aripiprazolom, incidencija niskih razina prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 37,0 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 59,4 %.

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

Učestalost i vrsta nuspojava u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I bile su slične onima u 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, pojačan tek, trzanje mišića i diskinezija.

Sljedeće nuspojave mogle bi biti povezane s odgovorom na dozu: ekstrapiramidalni poremećaj (incidencija je bila 9,1% za dozu od 10 mg, 28,8% za dozu od 30 mg i 1,7% za placebo) i akatizija (incidencija 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 u 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 su populaciji somnolencija i umor češće primijećeni u bolesnika s bipolarnim poremećajem nego u bolesnika sa shizofrenijom.

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

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

U bolesnika liječenih aripiprazolom mogu se razviti patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivno kupovanje i kompulzivno prejedanje (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije 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 Agencija 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 nakon stavljanja lijeka u promet, slučajno ili namjerno akutno predoziranje samim aripiprazolom bez smrtnog ishoda bilo je zabilježeno u odraslih bolesnika uz primjenu doza do 1260 mg. Primijećeni klinički značajni znaci i simptomi uključivali su letargiju, povišeni krvni pritisak, pospanost, tahikardiju, mučninu, povraćanje i proljev. Osim toga, zabilježena su slučajna predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) u djece, bez smrtnog ishoda. Klinički ozbiljni znaci i simptomi uključivali su pospanost, prolazni gubitak svijesti i ekstrapiramidalne simptome.

Zbrinjavanje predoziranja

Predoziiranje treba liječiti suportivnom terapijom, održavanjem prohodnih dišnih puteva, oksigenacijom i ventilacijom, te zbrinjavanjem simptoma. Treba razmotriti mogućnost da je u predoziranje uključeno više lijekova. Zbog toga treba odmah započeti kardiovaskularni nadzor, uključujući kontinuirani elektrokardiografski nadzor kako bi se otkrile moguće aritmije. Nakon svakog potvrđenog ili suspektog predoziranja aripiprazolom, neposredni medicinski nadzor i nadgledanje trebaju se nastaviti sve do oporavka bolesnika.

Aktivni ugljen (50g), primijenjen jedan sat nakon aripiprazola, snizio je C_{max} aripiprazola za oko 41%, a AUC za oko 51%, što upućuje na zaključak da bi aktivni ugljen mogao biti djelotvoran u liječenju predoziranja.

Hemodijaliza

Iako nema informacija o utjecaju hemodijalize na liječenje predoziranja aripiprazolom, nije očekivano da bi hemodijaliza bila korisna u zbrinjavanju predoziranja budući da se aripiprazol u najvećoj mjeri veže na bjelančevine plazme.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX12

Mehanizam djelovanja

Predloženo tumačenje djelotvornosti aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I jest da je ono posredovano kombinacijom djelomičnog agonizma s dopaminskim D₂ i serotoninskim 5HT_{1a} receptorima i antagonizma sa serotoninskim 5HT_{2a} receptorima. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visok afinitet vezanja za dopaminske D₂ i D₃, serotoninske 5HT_{1a} i 5HT_{2a} receptore i umjeren afinitet za dopaminske D₄, serotoninske 5HT_{2c} i 5HT₇, alfa-1 adrenergičke i histaminske H₁ receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima osim dopaminskog i serotoninskog podtipa može objasniti neke druge kliničke učinke aripiprazola.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Shizofrenija

U tri kratkotrajna (4-6 sedmica), placebo kontrolirana 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 usporedbi s placebo.

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

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

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol inducira klinički značajno povećanje tjelesne težine. U 26-sedmičnom, olanzapinom kontroliranom, 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. prirast od najmanje 5,6 kg na prosječnu početnu težinu od ~80,5 kg) u skupini na aripiprazolu (n= 18, ili 13% bolesnika koji su se mogli procijeniti) u usporedbi sa skupinom koja je uzimala olanzapin (n= 45, ili 33% bolesnika koji su se mogli procijeniti).

Lipidni parametri

U objedinjenoj analizi lipidnih parametara prikupljenih u placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika nije se pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajne promjene razine ukupnog kolesterola, triglicerida, lipoproteina visoke gustoće (HDL-a) i lipoproteina male gustoće (LDL-a).

Prolaktin

Razine prolaktina evaluirane su u svim ispitivanjima svih doza aripiprazola (n = 28,242). Pojava hiperprolaktinemije ili povećanog prolaktina u serumu u 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 terapije bilo je 34 dana.

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

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I

U dva trosedmična, placebo kontrolirana ispitivanja monoterapije fleksibilnom dozom u 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 značajki i sa ili bez brzih ciklusa.

U jednom trosedmičnom, placebo kontroliranom 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 placebo kontrolirana i aktivno kontrolirana ispitivanja monoterapije u trajanju od 12 sedmica u bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa ili bez psihotičnih značajki, aripiprazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u 3. sedmici, a održanje učinka bilo je usporedivo 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, placebo kontroliranom ispitivanju koje je uključilo bolesnike s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa ili bez psihotičnih značajki i djelomičnim nedostatkom odgovora na monoterapiju litijem ili valproatom tokom 2 sedmice pri terapijskim razinama 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 placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 sedmica, nakon kojeg je uslijedio produžetak u trajanju od 74 sedmica, u 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 placebo kontroliranom ispitivanju, koje je trajalo 52 sedmice, u bolesnika s trenutno prisutnim maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, koji su postigli kontinuiranu remisiju (Y-MRS 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, rezultatima na ljestvici općeg kliničkog dojma za bipolarni poremećaj (engl. Clinical Global Impression - Bipolar version, CGI-BP) za procjenu 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 podskupine 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 skupini 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 u adolescencata

U šestosedmičnom, placebo kontroliranom 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 usporedbi s placeboom.

U podanalizi adolescentnih bolesnika u dobi od 15 do 17 godina, koji su činili 74% ukupne populacije uključene u ispitivanje, primijećeno je održanje učinka tokom 26-sedmičnog otvorenog produžetka ispitivanja.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 60 do 89 sedmica u adolescentnih ispitanika (n = 146; u dobi od 3 do 17 godina) sa shizofrenijom postojala je statistički značajna razlika u stopi relapsa psihotičnih simptoma između skupine koja je primala aripiprazol (19,39%) i skupine koja je primala placebo (37,50%). Točkovna procjena omjera hazarda (HR) iznosila je 0,461 (95% interval pouzdanosti: 0,242-0,879) u ukupnoj populaciji. U analizi podskupina, točkovna procjena HR-a iznosila je 0,495 u ispitanika u dobi od 13 do 14 godina u odnosu na 0,454 u ispitanika u dobi od 15 do 17 godina. Međutim, procjena HR-a u mlađoj (u dobi od 13 do 14 godina) skupini nije bila precizna zbog manjeg broja ispitanika u toj skupini (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), a interval pouzdanosti ove procjene (u rasponu od 0,151 do 1,628) nije dopustio donošenje zaključka o prisutnosti terapijskog učinka. Nasuprot tome, 95 %-tni interval pouzdanosti za HR u starijoj podskupini (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) iznosio je 0,242 do 0,879 pa se stoga moglo zaključiti da je u starijih bolesnika bio prisutan terapijski učinak.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u djece i adolescenata

Aripiprazol se ispitivao u 30-sedmičnom placeboom kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 296 djece i adolescenata (10-17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterije za bipolarni poremećaj tipa I s maničnim ili miješanim epizodama, s psihotičnim značajkama ili bez njih, i koji su na početku liječenja imali Y-MRS rezultat ≥ 20 . Među bolesnicima uključenima u primarnu analizu djelotvornosti, 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 u bolesnika s ADHD-om kao povezanom popratnom bolešću nego u skupini 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 u bolesnika koji su primali dozu od 30 mg bili su ekstrapiramidni 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 usporedbi s 0,98 kg u bolesnika koji su primali placebo.

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)

Aripiprazol se ispitivao u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina u dva placeboom kontrolirana 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 sedmicu dana, a potom se povećavala za 5 mg/dan svakih sedmicu dana sve dok se nije postigla ciljna doza. Više od 75% bolesnika bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je bio statistički djelotvorniji u usporedbi s placeboom prema rezultatima na podljestvici Razdražljivosti ABC ljestvice (engl. *Aberrant Behavior Checklist*). Međutim, klinička važnost ovog nalaza nije ustanovljena. Profil sigurnosti uključio je povećanje tjelesne težine i promjene razine prolaktina. Trajanje dugoročnog ispitivanja sigurnosti bilo je ograničeno na 52 sedmice. U objedinjenim je ispitivanjima incidencija niske razine prolaktina u serumu u djevojčica (<3 ng/ml) liječenih aripiprazolom iznosila 27/46 (58,7%), a u dječaka (<2 ng/ml) 258/298 (86,6%). U placeboom kontroliranim ispitivanjima srednja vrijednost povećanja tjelesne težine iznosila je 0,4 kg u skupinama koje su primale placebo i 1,6 kg u skupinama koje su primale aripiprazol.

Aripiprazol je ispitivan i u placeboom kontroliranom ispitivanju dugotrajnog praćenja. Nakon stabiliziranja 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) u 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 usporedbi s 0,6 kg u bolesnika koji su primali placebo. Ekstrapiramidni simptomi uglavnom su prijavljeni tokom faze stabilizacije u 17% bolesnika, pri čemu se u 6,5% bolesnika pojavio i tremor.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)

Djelotvornost aripiprazola bila je ispitana u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n=99, placebo: n=44) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 sedmica u kojem su terapijske skupine 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 zbroj tikova na Yaleovoj općoj ljestvici težine tikova (engl. Total Tic Score -Yale Global Tic Severity Scale -TTS-YGTSS). Aripiprazol je pokazao poboljšanje na ljestvici TTS-YGTSS od početne vrijednosti do one u 8. sedmici od 13,35 u skupini koja je primala nisku dozu (5 mg ili 10 mg) i 16,94 u skupini koja je primala visoku dozu (10 mg ili 20 mg) u usporedbi s poboljšanjem od 7,09 u skupini 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 u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n=32, placebo: n=29) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom 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 ljestvici TTS-YGTSS na početku ispitivanja. Skupina koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje od 14,97 na ljestvici TTS-YGTSS od početne vrijednosti do one u 10. sedmici u usporedbi s poboljšanjem od 9,62 u skupini koja je primala placebo.

S obzirom na veličinu terapijskog učinka u odnosu na veliki učinak placeba i nejasne učinke u pogledu psihosocijalnog funkcioniranja, u ova dva kratkotrajna ispitivanja nije ustanovljena klinička važnost pronađene djelotvornosti. Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti aripiprazola u ovom promjenjivom poremećaju.

Europska agencija za lijekove je odgodila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja aripiprazola 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 osobine

Apsorpcija:

Aripiprazol se dobro apsorbira, s vršnim koncentracijama u plazmi 3-5 sati nakon primjene doze. Aripiprazol ima minimalni pre-sistemski metabolizam. Apsolutna oralna bioraspoloživost tabletnog oblika je 87%. Obrok s visokim udjelom masti nema utjecaja na farmakokinetiku aripiprazola.

Distribucija:

Aripiprazol se široko raspodjeljuje u organizmu, uz prividni volumen raspodjele od 4,91/kg, što upućuje na izrazitu ekstravaskularnu raspodjelu. U terapijskim koncentracijama, aripiprazol i dehidroaripiprazol su više od 99% vezani na serumske bjelancevine, prvenstveno na albumin.

Biotransformacija:

Aripiprazol se opsežno metabolizira u jetri, prvenstveno kroz sljedeća tri puta biotransformacije: dehidrogenacija, hidroksilacija i N-dealkilacija. Temeljeno na *in vitro* studijama, CYP3A4 i CYP2D6 enzimi odgovorni su za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, a N-dealkilacija se katalizira pomoću CYP3A4. Aripiprazol je prevladavajuća aktivna komponenta u sistemskoj cirkulaciji. U stanju dinamičke ravnoteže, aktivni metabolit dehidroaripiprazol predstavlja oko 40% AUC aripiprazola u plazmi.

Eliminacija:

Srednje poluvrijeme eliminacije za aripiprazol je otprilike 75 sati u brzih metabolizatora CYP 2D6, te otprilike 146 sati u sporih metabolizatora CYP2D6.

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

Nakon oralne primjene jedne doze [¹⁴C]-označenog aripiprazola, otprilike 27% primljene radioaktivnosti bilo je detektirano u urinu, a otprilike 60% u fecesu.

Manje od 1% nepromijenjenog aripiprazola bilo je izlučeno urinom, a otprilike 18% bilo je detektirano u fecesu.

Pedijatrijska populacija:

Farmakokinetika aripiprazola i dehidroaripiprazola u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina bila je slična kao u odraslih, nakon korekcije za razlike u tjelesnoj masi.

Farmakokinetika u posebnim grupama bolesnika

Starije osobe

Nema razlika u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih osoba i mlađih odraslih ispitanika, niti je otkriven utjecaj dobi u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika sa shizofrenijom.

Spol

Nema razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih muškaraca i žena, niti su otkriveni utjecaji spola u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u 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

Nađeno je da su farmakokinetička obilježja aripiprazola i dehidroaripiprazola u bolesnika s teškom bolešću bubrega slična onima u mladih zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

Studija jednokratnom dozom u ispitanika s različitim stupnjevima ciroze jetre (Child-Pugh stupnjevi A, B i C) nije otkrila značajni utjecaj oštećenja jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidroaripiprazola, no studija je uključila svega tri bolesnika sa stupnjem C ciroze jetre, što je nedostavno za donošenje zaključka o metaboličkom kapacitetu istih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurne primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti, te toksičnog utjecaja na reprodukciju i razvoj.

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izlaganju dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Tu je bilo uključeno sljedeće: adrenokortikalna toksičnost ovisna o dozi (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak parenhimskih stanica) u štakora nakon 104 sedmice uz 20 do 60 mg/kg/dan (3 do 10 puta veća srednja vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj humanoj dozi), te povećana učestalost adrenokortikalnih karcinoma i kombiniranih adrenokortikalnih adenom/karcinoma u ženki štakora uz 60 mg/kg/dan (10 puta veća srednja vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj humanoj dozi). Najviše doze koje nisu izazivale pojavu tumora u ženki štakora bile su 7 puta veće od preporučenih doza za ljude.

Dodatni je nalaz bila kolelitijaza kao posljedica precipitacije sulfat-konjugata hidroksi metabolita aripiprazola u žući majmuna nakon višekratnog oralnog doziranja s 25 do 125 mg/kg/dan (1 do 3 puta veća srednja vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi, ili 16 do 81 puta veća doza od maksimalne preporučene humane doze, izražene u mg/m²). Međutim, koncentracije sulfat-konjugata hidroksiaripiprazola u ljudskoj žući, kod najveće preporučene dnevne doze od 30 mg na dan, nisu iznosile više od 6% koncentracije nađene u žući majmuna u 39-sedmičnoj studiji, te su daleko ispod (6%) svojih granica *in vitro* topivosti.

U studijama s ponovljenim dozama u mladih štakora i pasa, toksični profil aripiprazola bio je usporediv s onim opaženim u odraslih životinja, te nije bilo neurotoksičnosti ili štetnih efekata na razvoj.

Temeljeno na rezultatima širokog spektra standardnih ispitivanja genotoksičnosti, aripiprazol se ne smatra genotoksičnim. Aripiprazol nije smanjivao plodnost u reproduktivnim studijama toksičnosti. Toksični učinci na razvoj, uključujući o dozi ovisnu zakašniju fetalnu osifikaciju i moguće teratogene učinke, bili su opaženi u štakora pri dozama koje su rezultirale subterapijskim izlaganjem (temeljeno na AUC), te u kunića pri dozama koje su rezultirale izlaganjima 3 i 11 puta većima od srednjih vrijednosti AUC u stanju dinamičke ravnoteže, pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi. Toksičnost za majku nastala je pri dozama sličnim onima koje izazivaju toksični efekat na razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Celuloza, mikrokristalična
Željezov oksid, crveni (E172) (10 mg i 30 mg tablete)
Željezov oksid, žuti (E172) (15 mg tablete)
Hidroksipropilceluloza
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju kako bi se zaštitilo od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aripizol 10 mg , tableta: 30 tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru (3 blistera po 10 tableta).
Aripizol 15 mg , tableta: 30 tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru (5 blistera po 6 tableta).
Aripizol 30 mg , tableta: 30 tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru (5 blistera po 6 tableta).

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Aripizol, tableta, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-10399/22 od 25.01.2024.

Aripizol, tableta, 30 x 15 mg: 04-07.3-2-10400/22 od 25.01.2024.

Aripizol, tableta, 30 x 30 mg: 04-07.3-2-10401/22 od 25.01.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. januar 2024.