SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aripiprazol STADA 10 mg tablete
Aripiprazol STADA 15 mg tablete
Aripiprazol STADA 30 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Aripiprazol STADA 10 mg tableta sadrži 10 mg aripiprazola.
Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedna tableta sadrži 2,058 mg laktoze.

Jedna Aripiprazol STADA 15 mg tableta sadrži 15 mg aripiprazola.
Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedna tableta sadrži 3,087 mg laktoze.

Jedna Aripiprazol STADA 30 mg tableta sadrži 30 mg aripiprazola.
Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedna tableta sadrži 6,174 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Aripiprazol STADA 10 mg: okrugle, ravne, blijedo ružičaste tablete s mjestimičnim mrljama i promjera 8 mm.
Aripiprazol STADA 15 mg: okrugle, ravne, blijedo žute tablete s mjestimičnim mrljama i promjera 10 mm.
Aripiprazol STADA 30 mg: okrugle, ravne, blijedo ružičaste tablete s mjestimičnim mrljama i promjera 13 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Aripiprazol 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 odgovarajuće reagirale na liječenje aripiprazolom (vidjeti dio 5.1).

Aripiprazol je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija
Preporučena početna doza lijeka Aripiprazol STADA je 10 mg/dan ili 15 mg/dan uz dozu održavanja od 15 mg/dan koja se primjenjuje jedanput dnevno neovisno o obrocima.

Aripiprazol je učinkovit u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije se pokazalo da doze veće od 15 mg dnevno imaju veću djelotvornost, premda više doze mogu koristiti pojedinim bolesnicima. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I
Preporučena početna doza lijeka Aripiprazol STADA je 15 mg i primjenjuje se jedanput dnevno neovisno o obrocima kao monoterapija ili kombinirana terapija (vidjeti dio 5.1). Nekim bolesnicima može koristiti viša doza. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

Prevencija relapsa manič nih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I
Za prevenciju relapsa maničnih epizoda u bolesnika koji već uzimaju aripiprazol kao monoterapiju ili kombiniranu terapiju, nastavite s primjenom terapije u istoj dozi. Prilagodba dnevnog doziranja, uključujući smanjenje doze, mora se razmotriti na temelju kliničkog statusa bolesnika.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 i više godina
Preporučena doza lijeka Aripiprazol STADA je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći oralnu otopinu 1 mg/ml) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom 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 mg/dan 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 lijeka Aripiprazol STADA 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) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom 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 dulje od 12 tjedana. 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 strogi 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
Sigurnost i djelotvornost aripiprazola u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem
Sigurnost i djelotvornost aripiprazola 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.

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođivati doziranje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, dostupni podaci nisu dostatni za izradu preporuka. U tih se bolesnika doziranje mora provesti s oprezom. Međutim, maksimalna dnevna doza od 30 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora se primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Starije osobe
Sigurnost i djelotvornost aripiprazola u liječenju shizofrenije ili maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije ustanovljena. Zbog veće osjetljivosti ove populacije potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze kad to zahtijevaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

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

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

Prilagodbe doze zbog interakcija
Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju jaki inhibitori CYP3A4 ili CYP2D6, mora se smanjiti doza aripiprazola. Kad se prestane s primjenom inhibitora enzima CYP3A4 ili CYP2D6 u sklopu kombinirane terapije, onda se doza aripiprazola mora povisiti (vidjeti dio 4.5).

Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju jaki induktori CYP3A4, doza aripiprazola mora se povisiti. Kad se prekida primjena induktora enzima CYP3A4 u sklopu kombinirane terapije, onda se mora smanjiti doza aripiprazola na preporučenu dozu (vidjeti dio 4.5).

Način primjene
Aripiprazol STADA tablete su namijenjene za primjenu kroz usta.

Raspadljive tablete za usta ili oralna otopina mogu se koristiti kao zamjena za aripiprazol tablete u bolesnika koji imaju poteškoće s gutanjem aripiprazol tableta (vidjeti dio 5.2)

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Suicidalnost
Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je psihozama i poremećajima raspoloženja te je u nekim slučajevima bila prijavljena rano nakon početka ili promjene liječenja antipsihoticima, uključujući terapiju aripiprazolom (vidjeti dio 4.8). Visokorizični bolesnici moraju se strogo nadzirati uz liječenje antipsihoticima.

Kardiovaskularni poremećaji
Aripiprazol se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (infarkt miokarda ili ishemijska bolest srca, zatajenje srca ili poremećaji provodljivosti u povijesti bolesti), cerebrovaskularnom bolešću i stanjima koja mogu predisponirati bolesnike za razvoj hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima) ili hipertenzije, uključujući akceleriranu ili malignu hipertenziju.

Uz primjenu antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često već imaju stečene čimbenike rizika za VTE, prije i tijekom liječenja aripiprazolom moraju se utvrditi svi mogući čimbenici rizika za VTE i poduzeti preventivne mjere.

Produljenje QT intervala
U kliničkim ispitivanjima aripiprazola, incidencija produljenja QT intervala bila je usporediva s placebom. Aripiprazol se mora koristiti s oprezom u bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT intervala (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 tijekom liječenja aripiprazolom. Ako se u bolesnika koji uzima aripiprazol pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije (vidjeti dio 4.8). Ti se simptomi mogu s vremenom pogoršati, ili se čak mogu razviti i nakon prekida liječenja.

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

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)
NMS je potencijalno smrtonosni skup simptoma povezan s antipsihoticima. U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su rijetki slučajevi NMS-a tijekom liječenja aripiprazolom. NMS se klinički manifestira hiperpireksijom, rigiditetom mišića, promjenama mentalnog statusa i znakovima autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, diaforeza i srčana disritmija). Dodatni znakovi mogu uključivati povišenu vrijednost kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Međutim, bile su prijavljene i povišena kreatin fosfokinaza i rabdomioliza koje nisu nužno bile povezane s NMS-om. Ako bolesnik razvije znakove i simptome koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoku tjelesnu temperaturu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, mora prekinuti s uzimanjem svih antipsihotika, uključujući aripiprazol.

Napadaji
U kliničkim su ispitivanjima manje često bili prijavljeni slučajevi napadaja tijekom liječenja aripiprazolom. Stoga se aripiprazol mora koristiti s oprezom u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju konvulzivni poremećaj ili imaju stanja povezana s napadajima (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici sa psihozom povezanom s demencijom

Povećan mortalitet

U tri placebom kontrolirana ispitivanja aripiprazola u starijih bolesnika (n = 938; prosječna dob: 82,4 godine; raspon: 56 do 99 godina) s psihozom koja je bila povezana s Alzheimerovom bolešću, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su povišen rizik od smrti u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Stopa smrti u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 3,5% u usporedbi s 1,7% u onih koji su primali placebo. Premda su uzroci smrti bili raznoliki, većina smrti činila se ili kardiovaskularne (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne (npr. upala pluća) naravi (vidjeti dio 4.8).

Cerebrovaskularne nuspojave

U tim istim ispitivanjima, u bolesnika (prosječna dob: 84 godine; raspon: 78 do 88 godina) su bile prijavljene cerebrovaskularne nuspojave (npr. moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka), uključujući i smrtne slučajeve. Cerebrovaskularne nuspojave bile su prijavljene u ukupno 1,3% bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 0,6% bolesnika koji su u tim ispitivanjima primali placebo. Navedena razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od tih ispitivanja – ispitivanju fiksne doze – postojala je značajna povezanost između odgovora na dozu i cerebrovaskularnih nuspojava u bolesnika liječenih aripiprazolom (vidjeti dio 4.8).

Aripiprazol nije indiciran za liječenje bolesnika s psihozom povezanom s demencijom.

Hiperglikemija i šećerna bolest

Hiperglikemija, koja je u nekim slučajevima bile izrazita i povezana s ketoacidozom, hiperosmolarnom komom ili smrću, bila je prijavljena u bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol. Rizični čimbenici koji mogu predisponirati bolesnike za teške komplikacije uključuju pretilost i šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi. U kliničkim ispitivanjima s aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u stopama incidencije nuspojava povezanih s hiperglikemijom (uključujući šećernu bolest) ni u abnormalnim laboratorijskim vrijednostima glikemije u odnosu na placebo. Točna procjena rizika za nuspojave povezane s hiperglikemijom u bolesnika liječenih aripiprazolom i drugim atipičnim antipsihoticima nije dostupna, tako da se ne mogu raditi izravne usporedbe. Bolesnici liječeni bilo kojim antipsihoticima, uključujući aripiprazol, moraju se pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnici sa šećernom bolešću ili rizičnim čimbenicima za šećernu bolest moraju se redovito kontrolirati zbog mogućeg pogoršanja regulacije glukoze (vidjeti dio 4.8).

Preosjetljivost

Aripiprazol može izazvati reakcije preosjetljivosti, čije su značajke alergijski simptomi (vidjeti dio 4.8).

Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne težine uobičajeno je u bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom zbog komorbiditeta, uporabe antipsihotika koji uzrokuju debljanje i nezdravog načina života, a može dovesti do teških komplikacija. Povećanje tjelesne težine u bolesnika kojima je bio propisan aripiprazol prijavljeno je u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kad je prisutno, obično se vidi u onih bolesnika sa značajnim rizičnim čimbenicima kao što su šećerna bolest, poremećaji štitne žlijezde ili pituitarni adenom u anamnezi. U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajno povećanje tjelesne težine u odraslih osoba (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 tjedna 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 uzimanjem antipsihotika, uključujući aripiprazol. Aripiprazol se mora koristiti s oprezom u bolesnika s rizikom za aspiracijsku upalu pluća.

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 liječnici koji propisuju lijek konkretno pitaju bolesnike ili njihove njegovatelje 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).

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).

Aripiprazol STADA tablete sadrže laktozu i natrij
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog antagonističkog djelovanja na α1- adrenergičke receptore, aripiprazol može pojačati učinak određenih antihipertenzivnih lijekova.

S obzirom na primarne učinke aripiprazola na središnji živčani sustav (SŽS), nužan je oprez kad se aripiprazol uzima u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS i čije se nuspojave, kao što je sedacija, preklapaju (vidjeti dio 4.8).

Ako se aripiprazol primjenjuje istodobno s lijekovima koji izazivaju produženje QT intervala ili neravnotežu elektrolita, nužan je oprez.

Mogući utjecaj drugih lijekova na aripiprazol
Blokator želučane kiseline, antagonist H2 receptora famotidin, smanjuje stopu apsorpcije aripiprazola, ali taj se učinak ne smatra klinički značajnim.

Aripiprazol se metabolizira kroz više putova, uključujući enzime CYP2D6 i CYP3A4, ali ne i enzime CYP1A pa stoga nije potrebno prilagoditi doziranje u pušača.

Kinidin i drugi inhibitori CYP2D6
U kliničkom ispitivanju sa zdravim ispitanicima, jaki inhibitor CYP2D6 (kinidin) povećao je površinu ispod krivulje (AUC) aripiprazola za 107%, dok je maksimalna koncentracija (Cmax) ostala neizmijenjena. AUC dehidroaripiprazola, djelatnog metabolita, smanjio se za 32%, odnosno Cmax za 47%. Doza aripiprazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze kad se primjenjuje

istodobno s kinidinom. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih jakih inhibitora enzima CYP2D6, kao što su fluoksetin i paroksetin pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze.

Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4
U kliničkim ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, jaki inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povisio je AUC aripiprazola za 63%, a Cmax za 37%. AUC dehidroaripiprazola povisio se za 77%, a Cmax za 43%. U sporih CYP2D6 metabolizatora, istodobna uporaba jakih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim koncentracijama aripiprazola u plazmi u odnosu na one u brzih CYP2D6 metabolizatora. Kad se razmatra mogućnost istodobne primjene ketokonazola ili drugih jakih inhibitora enzima CYP3A4 s aripiprazolom, moguća korist od istodobne primjene mora nadmašivati moguće rizike za bolesnika. Kad se aripiprazol primjenjuje zajedno s ketokonazolom, doza aripiprazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih jakih inhibitora CYP3A4, kao što su itrakonazol i inhibitori HIV proteaze, pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze (vidjeti dio 4.2). Nakon prekida primjene inhibitora CYP2D6 ili CYP3A4, doziranje aripiprazola mora se povisiti na razinu kakva je bila prije započinjanja istodobne terapije tim lijekovima.

Kad se slabi inhibitori CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram) koriste istodobno s aripiprazolom, mogu se očekivati umjerena povišenja koncentracije aripiprazola u plazmi.

Karbamazepin i drugi induktori CYP3A4
Nakon istodobne primjene karbamazepina, jakog induktora CYP3A4, i peroralnog aripiprazola bolesnicima sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, geometrijski određena srednja vrijednost Cmax aripiprazola bila je manja za 68%, a AUC-a za 73% u usporedbi s onima kad se aripiprazol (30 mg) primjenjivao sam. Slično tome, geometrijski određena srednja vrijednost Cmax dehidroaripiprazola nakon zajedničke primjene s karbamazepinom bila je manja za 69%, a AUC-a za 71% od onih nakon liječenja samo aripiprazolom.

Doza aripiprazola mora se udvostručiti kad se uz aripiprazol istodobno primjenjuje karbamazepin. Slični učinci mogu se očekivati i kod istodobne primjene aripiprazola 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, doziranje aripiprazola mora se smanjiti na preporučenu dozu.

Valproat i litij
Kad su se istodobno s aripiprazolom primjenjivali valproat ili litij nije bilo klinički značajne promjene u koncentracijama aripiprazola pa stoga nije potrebna prilagodba doze kad se valproat ili litij primjenjuju uz aripiprazol.

<u>Mogući utjecaj aripiprazola na druge lijekove</u>
U kliničkim ispitivanjima, doze aripiprazola od 10 mg/dan do 30 mg/dan nisu imale značajnog učinka na metabolizam supstrata CYP2D6 (omjer dekstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ni CYP3A4 (dekstrometorfan). Osim toga, aripiprazol i dehidroaripiprazol *in vitro* nisu pokazali potencijal da mijenjaju metabolizam posredovan enzimom CYP1A2 pa stoga nije vjerojatno da će aripiprazol prouzročiti klinički važne interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem navedenih enzima.

Kad se aripiprazol primjenjivao istodobno s valproatom, litijem ili lamotriginom, nije bilo klinički važnih promjena u koncentracijama valproata, litija ni lamotrigina.

Serotoninski sindrom
U bolesnika liječenih aripiprazolom 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
Ne postoje adekvatna ni dobro kontrolirana ispitivanja aripiprazola u trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije, međutim, uzročno-posljedična veza tih anomalija s aripiprazolom nije se mogla ustanoviti. U ispitivanjima na životinjama nije se mogla isključiti moguća razvojna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnice se mora savjetovati da obavijeste svog liječnika u slučaju da tijekom liječenja aripiprazolom zatrudne ili planiraju trudnoću. Zbog nedostatnih informacija o sigurnosti primjene u ljudi i zabrinjavajućih rezultata ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja, ovaj se lijek ne smije koristiti u trudnoći, osim ako očekivana korist za majku jasno opravdava mogući rizik za fetus.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući aripiprazol) tijekom trećeg trimestra trudnoće je nakon porođaja pod rizikom od nuspojava, uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koji se mogu razlikovati u težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Posljedično, novorođenčad se mora pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Dojenje
Aripiprazol/metaboliti se izlučuju 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 sa strojevima

Aripiprazol malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani i vidni sustav, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid, diplopija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave u placebom kontroliranim ispitivanjima bile su akatizija i mučnina, od kojih se svaka javlja u više od 3% bolesnika liječenih oralnim aripiprazolom.

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

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti; vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 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 spontanih prijava. Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava navodi se kao "nepoznata".

	Često	**Manje često**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija neutropenija trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otečen jezik, edem jezika, edem lica, alergijski svrbež ili urtikarija)
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija sniženi prolaktin u krvi	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 poremećaj kontrole nagona kompulzivno prejedanje kompulzivno kupovanje poriomanija agresija agitacija nervoza
Poremećaji živčanog sustava	akatizija ekstrapiramidalni poremećaj tremor glavobolja sedacija somnolencija omaglica	tardivna diskinezija distonija sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom konvulzije tipa grand mal serotoninski sindrom poremećaj govora
Poremećaji oka	zamagljen vid	diplopija fotofobija	okulogirna kriza
Srčani poremećaji		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt *torsades de pointes* ventrikularna aritmija srčani arest bradikardija
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) hipertenzija sinkopa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		štucavica	aspiracijska pneumonija laringospazam orofaringealni spazam

	Često	**Manje često**	**Nepoznato**
Poremećaji probavnog sustava	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
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			rabdomioliza mialgija ukočenost reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija retencija urina
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava 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 povećana tjelesna težina povišene vrijednosti alanin aminotransferaze povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze povišene vrijednosti alkalne fosfataze produljen QT Interval povišena glukoza u krvi povišen glikirani hemoglobin fluktuacija glukoze u krvi povišena vrijednost kreatin fosfokinaze

Opis odabranih nuspojava

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)
Shizofrenija - u dugotrajnom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su nižu ukupnu incidenciju (25,8%) EPS-a uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u usporedbi s onima liječenima haloperidolom (57,3%). U dugotrajnom placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, incidencija EPS-a bila je 19% u bolesnika liječenih aripiprazolom i 13,1% u bolesnika koji su primali placebo. U drugom dugotrajnom kontroliranom ispitivanju od 26 tjedana, incidencija EPS-a bila je 14,8% u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,1% u bolesnika liječenih olanzapinom.

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

Akatizija
U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija akatizije u bipolarnih bolesnika bila je 12,1% uz aripiprazol i 3,2% uz placebo. U bolesnika sa shizofrenijom, incidencija akatizije bila je 6,2% uz aripiprazol i 3,0% uz placebo.

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

Prolaktin
U kliničkim ispitivanjima u odobrenim indikacijama i nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeno je i povećanje i smanjenje prolaktina u serumu uz aripiprazol u odnosu na početne vrijednosti (dio 5.1).

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

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih
U kratkotrajnom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovala 302 adolescenta (13 do 17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta nuspojava bile su slične onima u odraslih, osim što su sljedeće nuspojave bile prijavljene češće u adolescenata koji su primali aripiprazol nego u odraslih koji su primali aripiprazol (i češće nego uz placebo): somnolencija/sedacija i ekstrapiramidni poremećaji bili su prijavljeni vrlo često (≥ 1/10), dok su često bili prijavljeni suha usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija (≥ 1/100, < 1/10).
Sigurnosni profil u 26-tjednom otvorenom produžetku ispitivanja bio je sličan onome opaženom u kratkotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju.

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

U cjelokupno ispitanoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) koji su primali lijek u trajanju do 2 godine, incidencija niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) bila je 29,5%, a u mladića (< 2 ng/ml) 48,3%. U populaciji adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom koji su bili izloženi aripiprazolu u dozi od 5 mg 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 (≥ 1/10) somnolencija (23,0%), ekstrapiramidni poremećaj (18,4%), akatizija (16,0%) i umor (11,8%); te često (≥ 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: ekstrapiramidni 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 aripirazol i 0,2 kg za placebo u 12. tjednu, odnosno 5,8 kg za aripiprazol i 2,3 kg za placebo u 30. tjednu.

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 do 17 godina), koja je lijeku bila izložena tijekom najviše 30 tjedana, 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
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:
Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi
U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, u odraslih bolesnika bila su ustanovljena slučajna ili namjerna akutna predoziranja samo aripiprazolom u dozama koje su, prema procjeni, iznosile do 1260 mg bez smrtnih ishoda. Potencijalno medicinski važni znakovi i simptomi

koji su bili primijećeni uključivali su letargiju, povišen krvni tlak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i proljev. Uz to, zaprimljene su prijave slučajnog predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) u djece, ali bez smrtnog ishoda. Potencijalno medicinski ozbiljni znakovi i simptomi koji su bili prijavljeni uključivali su somnolenciju, prolazni gubitak svijesti i ekstrapiramidne simptome.

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

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

Hemodijaliza
Premda nema podataka o učinku hemodijalize u liječenju predoziranja aripiprazolom, nije vjerojatno da bi hemodijaliza mogla biti korisna u zbrinjavanju predoziranja, jer se aripiprazol u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, 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 5HT1a receptorima i antagonizma sa serotoninskim 5HT2a 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 5HT1a i 5HT2a receptore i umjeren afinitet za dopaminske D4, serotoninske 5HT2c 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 mg do 30 mg primijenjene jedanput dnevno u zdravih ispitanika tijekom 2 tjedna proizvele su o dozi ovisno smanjenje vezivanja 11C-rakloprida, liganda D2/D3 receptora, u nukleus caudatusu i putamenu, kako se pokazalo pozitronskom emisijskom tomografijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Shizofrenija
U tri kratkotrajna (4-6 tjedana), placebom 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 placebom.

Aripiprazol je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom 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. tjedna 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-Asbergovu ljestvicu za depresiju (engl. *Montgomery–Åsberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS), koji su se koristili kao sekundarne mjere ishoda, pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na haloperidol.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana 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-tjednom, 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 placebom 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 u bolesnika liječenih aripiprazolom je 0,4% u usporedbi s 0,02% za bolesnike liječene placebom. Za bolesnike liječene aripiprazolom, srednje vrijeme do početka hipoprolaktinemije bilo je 30 dana, a srednje vrijeme trajanja terapije bilo je 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I
U dva trotjedna, placebom 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 tijekom 3 tjedna. Ova su ispitivanja uključila bolesnike sa ili bez psihotičnih značajki i sa ili bez brzih ciklusa.

U jednom trotjednom, placebom 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 placebom kontrolirana i aktivno kontrolirana ispitivanja monoterapije u trajanju od 12 tjedana 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. tjednu, a održanje učinka bilo je usporedivo s onim litija ili haloperidola u 12. tjednu. Sličan udio bolesnika imao je simptomatsku remisiju manije uz aripiprazol kao i uz litij ili haloperidol u 12. tjednu.

U šestotjednom, placebom 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 tijekom 2 tjedna 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 placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, nakon kojeg je uslijedio produžetak u trajanju od 74 tjedna, u maničnih bolesnika koji su postigli remisiju pomoću aripiprazola tijekom stabilizacijske faze prije randomizacije, aripiprazol se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji ponavljanja bipolarnog poremećaja, prvenstveno u prevenciji ponavljanja manije, ali nije se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji ponavljanja depresije.

U placebom kontroliranom ispitivanju, koje je trajalo 52 tjedna, u bolesnika s trenutno prisutnim maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa 1, koji su postigli kontinuiranu remisiju (ukupan rezultat na Youngovoj ljestvici za procjenu simptoma manije (engl. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) i MADRS ≤ 12) s aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao adjuvantnom terapijom uz litij ili valproat tijekom 12 uzastopnih tjedana, 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 placebom, ali nije uspjela pokazati nadmoć u odnosu na placebo u prevenciji ponavljanja depresije. Dodatna terapija aripiprazolom pokazala se 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 tijekom najmanje 12 uzastopnih tjedana 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 placebom. 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 adolescenata
U šestotjednom, placebom 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 placebom.

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

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 60 do 89 tjedana u adolescentnih ispitanika (n = 146; u dobi od 13 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 do 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-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 296 djece i adolescenata (10 do 17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterije (kriterije prema četvrtom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje) 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. tjednu 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 tijekom 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 tijekom 30-tjednog 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 placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 8 tjedana [jedno s fleksibilnom dozom (2 mg/dan - 15 mg/dan), drugo s fiksnom dozom (5 mg/dan, 10 mg/dan ili 15 mg/dan)] i jednom otvorenom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Početna doza u ovim ispitivanjima iznosila je 2 mg/dan te je bila povećana na 5 mg/dan nakon tjedan dana, a potom se povećavala za 5 mg/dan svakih tjedan 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 placebom 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 tjedna. 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 placebom 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 placebom kontroliranom ispitivanju dugotrajnog praćenja. Nakon stabiliziranja stanja na aripiprazolu (2 mg/dan - 15 mg/dan) tijekom 13 do 26 tjedana, bolesnici sa stabilnim odgovorom sljedećih su 16 tjedana održavani na aripiprazolu ili su prebačeni na placebo. Kaplan-Meierova stopa relapsa u 16. tjednu za bolesnike na aripiprazolu iznosila je 35% dok je za one na placebu bila 52%; omjer hazarda relapsa u tih 16 tjedana (aripiprazol/placebo) bio je 0,57 (nije statistički značajna razlika). Srednje povećanje tjelesne težine bolesnika tijekom faze stabilizacije (najviše 26 tjedana) u ispitanika na aripiprazolu iznosilo je 3,2 kg, a u drugoj fazi ispitivanja (16 tjedana) 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 tijekom 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, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana 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. tjednu 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, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 10 tjedana 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. tjednu 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 odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži aripiprazol 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 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Aripiprazol se dobro apsorbira i postiže vršnu koncentraciju u plazmi u roku od 3 do 5 sati nakon doziranja. Aripiprazol prolazi minimalno predsistemsko metaboliziranje. Apsolutna oralna bioraspoloživost formulacije tablete je 87%. Obrok bogat mastima nema učinka na farmakokinetiku aripiprazola.

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

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

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

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

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

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

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

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

Spol
Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak spola u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi 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
Farmakokinetičke značajke aripiprazola i dehidroaripiprazola pokazale su se sličnima u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću i mladih, zdravih ispitanika.

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Toksikološki značajni učinci zapaženi su samo pri dozama ili izloženosti koje su znatno veće od maksimalno dozvoljene doze ili izloženosti u ljudi, što ukazuje da su ti učinci ograničeni ili da nisu važni za kliničku primjenu. Oni su uključivali adrenokortikalnu toksičnost ovisnu o dozi (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak stanica parenhima) u štakora nakon 104 tjedna primjene doze od 20 mg/kg/dan do 60 mg/kg/dan (3 do 10 puta veća od srednje vrijednosti AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude) i povišenu učestalost adrenokortikalnih karcinoma te kombinaciju adrenokortikalnih adenoma/karcinoma u ženki štakora koje su primale dozu od 60 mg/kg/dan (10 puta veća od srednje vrijednosti AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri

maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude). Najveća netumorogena izloženost u ženki štakora bila je 7 puta veća od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi.

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

U ispitivanjima ponovljenih doza u potomstva štakora i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je usporediv s onima u odraslih životinja i nije bilo dokaza neurotoksičnosti ni štetnih učinaka na razvoj. Na temelju rezultata punog raspona standardnih testova genotoksičnosti, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije umanjio plodnost u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući odgođenu fetalnu osifikaciju ovisnu o dozi i moguće teratogene učinke, bila je primijećena u štakora pri dozama koje su izazvale subterapijsku izloženost (na temelju AUC-a) i u kunića pri dozama koje su izazvale izloženost 3 i 11 puta veću od srednje vrijednosti AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže uz maksimalnu preporučenu kliničku dozu. Toksičnost za majku nastupila je pri dozama sličnima onima koje izazivaju razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
maltodekstrin
celuloza, mikrokristalična
krospovidon, vrsta B (Ph. Eur.)
natrijev hidrogenkarbonat
tartaratna kiselina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
saharinnatrij (E954)
aroma kreme od vanilije (aromatične tvari, prirodne aromatične tvari, laktoza, magnezijev karbonat hidroksid)
magnezijev stearat (Ph. Eur.)
željezov oksid crveni (E172) *(10 mg i 30 mg)*
željezov oksid žuti (E172) *(15 mg)*

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

oPA/Al/PVC//Al blisteri u kutijama s:
10 mg i 15 mg: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tableta ili 7x1, 14x1, 28x1, 30x1, 49x1, 50x1, 56x1, 60x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1 tableta
30 mg: 7, 14, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90, 98 tableta ili 7x1, 14x1, 28x1, 30x1, 49x1, 56x1, 60x1, 84x1, 90x1, 98x1 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Aripiprazol STADA 10 mg tablete: HR-H-068173746
Aripiprazol STADA 15 mg tablete: HR-H-698203715
Aripiprazol STADA 30 mg tablete: HR-H-123899956

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. listopada 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. prosinca 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. 11. 2022.