

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aripiprazol Mylan 10 mg tablete
Aripiprazol Mylan 15 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Aripiprazol Mylan 10 mg tablete
Ena tableta vsebuje 10 mg aripiprazola.

Aripiprazol Mylan 15 mg tablete
Ena tableta vsebuje 15 mg aripiprazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Aripiprazol Mylan 10 mg tablete
Bele do sivobelega, okrogle, ploščate tablete s prirezanim robom, premera približno 6 mm, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "AT6" na drugi strani.

Aripiprazol Mylan 15 mg tablete
Bele do sivobelega, okrogle, ploščate tablete s prirezanim robom, premera približno 7,1 mm, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "AT7" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aripiprazol Mylan je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več.

Zdravilo Aripiprazol Mylan je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I ter za preprečevanje novih maničnih epizod pri odraslih bolnikih, ki so doživljali pretežno manične epizode, ki so bile odzivne na zdravljenje z aripiprazolom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Aripiprazol Mylan je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več. Zdravljenje sme trajati do največ 12 tednov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Shizofrenija: priporočeni začetni odmerek zdravila Aripiprazol Mylan je 10 ali 15 mg/dan, vzdrževalni odmerek pa 15 mg/dan, ki se vzame enkrat na dan ne glede na obroke. Zdravilo Aripiprazol Mylan je

učinkovito v razponu odmerkov od 10 do 30 mg/dan. Ni dokazano, da bi bili dnevni odmerki nad 15 mg učinkovitejši, a posameznim bolnikom lahko koristijo večji odmerki. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg.

Manične epizode pri bipolarni motnji I: priporočeni začetni odmerek zdravila Aripiprazol Mylan je 15 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane, in sicer kot samostojno zdravilo ali v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Nekaterim bolnikom lahko koristi večji odmerek. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg.

Preprečevanje ponovitev maničnih epizod pri bipolarni motnji I: za preprečevanje ponovitev maničnih epizod pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom samostojno ali v sklopu kombiniranega zdravljenja, se zdravljenje nadaljuje z enakim odmerkom. O prilagoditvi dnevnega odmerka, vključno z zmanjšanjem odmerka, je treba presoditi na osnovi kliničnega stanja.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih, starih 15 let in več: priporočeni odmerek zdravila Aripiprazol Mylan je 10 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba peroralne raztopine, ki vsebuje 1 mg/ml aripiprazola), ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato pa se odmerek poveča do odmerka 5 mg, ki ga bolnik jemlje še dodatna 2 dni. Bolnik nato začne jemati priporočeni dnevni odmerek 10 mg. Odmerek se po potrebi lahko nato še nadalje povečuje po 5 mg, vendar pa ne sme preseči največjega dnevnega odmerka 30 mg (glejte poglavje 5.1). Zdravilo Aripiprazol Mylan je učinkovito v razponu odmerkov od 10 do 30 mg/dan. Pri odmerkih, višjih od 10 mg/dan, večje učinkovitosti niso dokazali, vendar pa posameznemu bolniku lahko koristi tudi zdravljenje z večjim odmerkom.

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Aripiprazol Mylan pri bolnikih s shizofrenijo, mlajših od 15 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več: priporočeni odmerek zdravila Aripiprazol Mylan je 10 mg enkrat na dan ne glede na obrok hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba peroralne raztopine, ki vsebuje 1 mg/ml aripiprazola), ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato pa se odmerek poveča do odmerka 5 mg, ki ga bolnik jemlje še dodatna 2 dni. Bolnik nato začne jemati priporočeni dnevni odmerek 10 mg.

Zdravljenje naj traja najkrajši čas, ki je potreben za obvladanje simptomov in ne sme trajati dlje kot 12 tednov. Pri odmerkih, večjih od dnevnega odmerka 10 mg, večje učinkovitosti niso dokazali, so pa pri dnevnem odmerku 30 mg znatno pogostejši pomembni neželeni učinki, vključno z ekstrapiramidnimi simptomi, zaspanostjo, utrujenostjo in povečanjem telesne mase (glejte poglavje 4.8). Odmerke, večje od 10 mg/dan, je zato treba uporabiti le v izjemnih primerih in ob strogem kliničnem nadzoru (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Pri mlajših bolnikih je tveganje za pojav neželenih učinkov aripiprazola večje. Uporabe zdravila Aripiprazol Mylan se zato pri bolnikih, mlajših od 13 let, ne priporoča (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Razdražljivost, povezana z avtistično motnjo: varnost in učinkovitost aripiprazola pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Trzaji, povezani s Tourettovim sindromom: varnost in učinkovitost aripiprazola pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila. Pri teh bolnikih mora biti odmerjanje previdno. Največji dnevni odmerek 30 mg je treba pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Starejši bolniki

Varnost in učinkovitost aripiprazola nista ugotovljeni pri zdravljenju shizofrenije ali maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri bolnikih, starih 65 let, in starejših. Če klinični dejavniki zahtevajo, je treba zaradi večje občutljivosti te skupine razmisliti o manjšem začetnem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Spol

Pri bolnicah v primerjavi z bolniki odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Kajenje

Glede na presnovno pot aripiprazola odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).

Prilagajanje odmerka zaradi medsebojnega delovanja

Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ali CYP2D6 in aripiprazola je treba odmerek aripiprazola zmanjšati. Če se zaviralec CYP3A4 ali CYP2D6 iz kombinacije opusti, je treba odmerek aripiprazola nato zvečati (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 in aripiprazola je treba odmerek aripiprazola zvečati. Če se induktor CYP3A4 iz kombinacije opusti, je treba odmerek aripiprazola nato zmanjšati na priporočeni odmerek (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo Aripiprazol Mylan je namenjeno za peroralno uporabo.

Orodisperzibilne tablete ali peroralna raztopina se lahko uporabijo kot alternativa tabletam z aripiprazolom pri bolnikih, ki tablete zdravila Aripiprazol Mylan težko pogoltnejo, ali za zagotovitev ustreznega odmerka (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas natančno nadzorovati.

Samomorilne misli

S psihozami in razpoloženjskimi motnjami je povezan tudi pojav samomorilnega vedenja. V nekaterih primerih so o njegovem pojavu poročali zgodaj po uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja, tudi pri zdravljenju z aripiprazolom (glejte poglavje 4.8). Med antipsihotičnim zdravljenjem je treba bolnike z visokim tveganjem skrbno nadzirati.

Srčnožilne bolezni

Aripiprazol morate uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo (anamnezo miokardnega infarkta ali ishemično boleznijo srca, srčnim popuščanjem ali prevodnimi motnjami), cerebrovaskularno boleznijo ali stanji, ki ustvarjajo nagnjenost k hipotenziji (dehidracija, hipovolemija in zdravljenje z antihipertenzivi) ali hipertenziji, vključno s pospešeno in maligno hipertenzijo. Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Ker imajo bolniki, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, je potrebno pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem z aripiprazolom identificirati vse možne dejavnike tveganja za VTE in ustrezno preventivno ukrepati.

Podaljšanje intervala QT

Incidenca podaljšanja intervala QT je bila v kliničnih preskušanjih aripiprazola primerljiva s placebom. Aripiprazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.8).

Zapoznela diskinezija

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala eno leto ali manj, so med zdravljenjem z aripiprazolom občasno poročali o diskineziji, nastali med zdravljenjem. Če se pri bolniku, ki dobiva aripiprazol, pojavijo znaki in simptomi zapoznele diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Takšni simptomi se lahko začasno poslabšajo ali se celo pojavijo po prekinitvi zdravljenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

Pri kliničnih študijah aripiprazola pri pediatričnih bolnikih so opazili pojav akatizije in parkinsonizma. Če se pri bolniku, ki se zdravi z aripiprazolom, pojavijo znaki drugih ekstrapiramidnih simptomov, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in o skrbnem kliničnem nadzoru bolnika.

Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

MNS je potencialno usoden skupek simptomov, povezan z antipsihotiki. V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z aripiprazolom poročali o redkih primerih MNS-a. Klinični znaki MNS-a so hiperpireksija, mišična rigidnost, spremenjeno duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (nereden srčni utrip ali krvni tlak, tahikardija, čezmerno znojenje in motnje srčnega ritma). Med dodatnimi znaki so lahko zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze, mioglobinurija (rabdmioliza) in akutna odpoved ledvic. Opisana sta tudi zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze in rabdmioliza, ne nujno v povezavi z MNS. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi MNS-a ali ima nepojasnjeno zvišanje telesne temperature brez drugih kliničnih znakov MNS-a, je treba ukiniti vse antipsihotike, vključno z aripiprazolom.

Konvulzije

V kliničnih preskušanjih so poročali o občasnih primerih konvulzij med zdravljenjem z aripiprazolom. Aripiprazol je zato treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo anamnezo konvulzivnih motenj ali imajo bolezni, povezane s konvulzivnimi napadi (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Večja umrljivost

V tres s placebom nadzorovanih preskušanjih (n = 938, povprečna starost: 82,4 leta, razpon: 56-99 let) aripiprazola pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z Alzheimerjevo boleznijo, je bilo tveganje smrti večje pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, kot pri tistih, ki so dobivali placebo. Delež smrti je bil v skupini z aripiprazolom 3,5 % in v skupini s placebom 1,7 %. Čeprav so se vzroki smrti razlikovali, je bila večina vzrokov kardiovaskularnih (npr. srčno popuščanje, nenadna smrt) ali infekcijskih (npr. pljučnica) (glejte poglavje 4.8).

Cerebrovaskularni neželeni učinki

V istih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih neželenih učinkih (npr. možganski kapi, prehodni možganski ishemiji), vključno s smrtnimi primeri (povprečna starost bolnikov: 84 let, razpon: 78-88 let). V celoti so v teh preskušanjih cerebrovaskularne neželene učinke zabeležili pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 0,6 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Razlika ni bila statistično značilna. Toda v enem od teh preskušanj (preskušanje s fiksnim odmerkom) je pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, za cerebrovaskularne neželene učinke obstajala značilna povezanost odmerka in odziva (glejte poglavje 4.8).

Aripiprazol ni indiciran za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

Hiperglikemija in diabetes mellitus

Pri bolnikih, zdravljenih z atipičnimi antipsihotiki, vključno z aripiprazolom, so poročali o hiperglikemiji. V nekaterih primerih je bila zelo izrazita in povezana s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo ali smrtjo. Med dejavniki tveganja, ki lahko povečajo bolnikovo nagnjenost k hudim zapletom, sta debelost in družinska anamneza diabetesa. Med kliničnimi preskušnji aripiprazola v primerjavi s placebo niso ugotovili značilnih razlik v incidenci hiperglikemičnih neželenih učinkov (vključno z diabetesom) ali nenormalnih laboratorijskih vrednosti glukoze v krvi. Ni natančnih ocen tveganja za hiperglikemične neželene učinke med prejemniki aripiprazola in drugih atipičnih antipsihotikov, ki bi omogočale neposredno primerjavo. Bolnike, ki dobivajo katerikoli antipsihotik, vključno z aripiprazolom, je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti); bolnike z diabetesom mellitusom ali dejavniki tveganja zanj pa je treba redno nadzirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivost

Pri aripiprazolu se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije v obliki simptomov alergije (glejte poglavje 4.8).

Povečanje telesne mase

Pri bolnikih s shizofrenijo in bipolarno manijo je povečanje telesne mase pogosto, in sicer zaradi komorbidnih stanj, uporabe antipsihotikov, za katere je znano, da povzročajo povečanje mase, in zaradi neurejenega življenjskega sloga. Povečanje telesne mase lahko povzroči hude zaplete. V obdobju po začetku trženja aripiprazola so pri bolnikih, ki so jim ga predpisali, poročali o povečanju telesne mase. Če se pojavi, se ponavadi pojavi pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja, npr. anamnezo diabetesa, motnjami ščitnice ali adenomom hipofize. V kliničnih preskušanjih niso ugotovili, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno povečanje telesne mase pri odraslih (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih pri mladostnikih z bipolarno manijo so po 4 tednih dokazali, da je zdravljenje z aripiprazolom povezano s povečanjem telesne mase. Pri mladostnikih z bipolarno manijo je treba meriti povečanje telesne mase. Če je povečanje telesne mase klinično pomembno, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.8).

Disfagija

Z uporabo antipsihotikov, tudi z aripiprazolom, so bile povezane motnje motilitete požiralnika in aspiracija. Pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico je treba aripiprazol uporabljati previdno.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih se lahko poveča impulzivnost, zlasti želja po igrah na srečo, med jemanjem aripiprazola pa teh niso več sposobni nadzorovati. Drugi impulzi, o katerih poročajo, so: povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenajedanje in drugo impulzivno in kompulzivno vedenje. Pomembno je, da zdravniki, ki zdravilo predpišejo, bolnike ali njihove skrbnike posebej vprašajo, ali se je pri njih med zdravljenjem z aripiprazolom pojavila povečana želja po hazardiranju, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenajedanje ali drugi impulzi. Upoštevati je treba, da

je lahko motnja nadzora impulzov povezana z osnovno boleznijo, vendar so v nekaterih primerih poročali, da so impulzi izzveneli po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila. Neprepoznane motnje nadzora impulzov lahko vodijo v škodo za bolnika ali druge osebe. Če se med zdravljenjem z aripiprazolom pri bolniku pojavijo taki impulzi, razmislite o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila (glejte poglavje 4.8).

Bolniki s sočasno motnjo pomanjkanja pozornosti (ADHD - Attention deficit hyperactivity disorder)

Kljub pogosti sočasni obolevnosti za bipolarno motnjo I in motnjo pomanjkanja pozornosti je na voljo zelo malo podatkov o sočasni uporabi aripiprazola in stimulansov. Ob sočasni uporabi teh zdravil je zato potrebna izjemna previdnost.

Zdravilo Aripiprazol Mylan vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aripiprazol deluje antagonistično na adrenergične receptorje α_1 , zato lahko stopnjuje učinek nekaterih antihipertenzivnih zdravil.

Glede na primarne učinke aripiprazola na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi aripiprazola v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in imajo podobne neželene učinke, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8).

Če aripiprazol uporabite sočasno z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali povzročajo neravnovesje elektrolitov, morate biti previdni.

Možnost vpliva drugih zdravil na aripiprazol

Zaviralec izločanja želodčne kisline, antagonist H₂ famotidin, zmanjša hitrost absorpcije aripiprazola, vendar ta učinek ne velja za klinično pomembnega. Aripiprazol se presnavlja po več poteh, ki vključujejo encime CYP2D6 in CYP3A4, ne pa encimov CYP1A. Zato odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati.

Kinidin in drugi močni zaviralci CYP2D6

V kliničnem preskušanju pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP2D6 (kinidin) zvečal AUC aripiprazola za 107 %, C_{max} pa se ni spremenila. AUC aktivnega presnovka dehidroaripiprazola se je zmanjšala za 32 %, njegova C_{max} pa za 47 %. Če se aripiprazol uporablja sočasno s kinidinom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin in paroksetin, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zmanjšati.

Ketokonazol in drugi zaviralci CYP3A4

V kliničnem preskušanju pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP3A4 (ketokonazol) zvečal AUC aripiprazola za 63 % in C_{max} za 37 %. AUC dehidroaripiprazola se je zvečala za 77 %, njegova C_{max} pa za 43 %. Pri osebah, ki slabo presnavljajo s CYP2D6, lahko sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 povzroči večjo koncentracijo aripiprazola v plazmi kot pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6. Pri odločanju o sočasni uporabi ketokonazola ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 z aripiprazolom morajo biti možne koristi za bolnika večje od možnih tveganj. Če se ketokonazol uporabi sočasno z aripiprazolom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP3A4, npr. itrakonazol in zaviralci proteaz HIV, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Po prenehanju zdravljenja z zaviralcem CYP2D6 ali CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zvečati na raven, kakršna je bila pred uvedbo sočasne terapije. Med sočasno uporabo aripiprazola in šibkih zaviralcev CYP3A4 (npr. diltiazema) ali CYP2D6 (npr. escitaloprama) je mogoče pričakovati zmerno zvišanje koncentracije plazemskega aripiprazola.

Karbamazepin in drugi induktorji CYP3A4

Po sočasni uporabi karbamazepina, močnega induktorja CYP3A4, in peroralnega aripiprazola pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo je bila geometrična sredina C_{max} za 68 % nižja, AUC pa za 73 % nižja kot po uporabi samega aripiprazola (30 mg). Podobno je bila po sočasni uporabi karbamazepina geometrična sredina C_{max} dehidroaripiprazola za 69 % nižja, njegova AUC pa za 71 % nižja kot po zdravljenju s samim aripiprazolom.

Med sočasno uporabo aripiprazola s karbamazepinom je treba odmerek aripiprazola podvojiti. Pri sočasni uporabi aripiprazola in drugih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin in šentjanževka) je mogoče pričakovati, da imajo drugi podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zvečati. Po prenehanju uporabe močnih induktorjev CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zmanjšati na priporočeni odmerek.

Valproat in litij

Med sočasno uporabo aripiprazola z litijem ali valproatom se koncentracija aripiprazola ni klinično pomembno spremenila, zato prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi aripiprazola z litijem ali valproatom ni potrebna.

Možnost vpliva aripiprazola na druga zdravila

V kliničnih študijah odmerki od 10 do 30 mg aripiprazola na dan niso pomembno vplivali na presnovo substratov CYP2D6 (razmerje dekstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ali CYP3A4 (dekstrometorfan). Poleg tega aripiprazol in dehidroaripiprazol *in vitro* nista pokazala potenciala za spreminjanje presnove s CYP1A2. Zato ni verjetno, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno medsebojno delovanje prek teh encimov.

Če so aripiprazol uporabili sočasno z valproatom, litijem ali lamotriginom, se koncentracije valproata, litija ali lamotrigina niso klinično pomembneje spremenile.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, so poročali o primerih serotoninskega sindroma. Znaki in simptomi serotoninskega sindroma se lahko pojavijo še posebej pri sočasni uporabi z drugimi serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina/selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina ali z zdravili, ki zvišujejo koncentracijo aripiprazola (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih preskušanj aripiprazola pri nosečnicah ni. Poročali so o prirojenih anomalijah, vendar pa vzročne povezave z aripiprazolom niso dokazali. Študije na živalih niso mogle izključiti možnosti toksičnih učinkov na razvoj (glejte poglavje 5.3). Bolnicam je treba naročiti, da morajo obvestiti svojega zdravnika, če med zdravljenjem z aripiprazolom zanosijo ali nameravajo zanositi. Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti pri človeku in zaradi pomislekov, ki jih porajajo študije razmnoževanja pri živalih, se tega zdravila pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist nedvomno prevlada nad možnim tveganjem za plod.

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z aripiprazolom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o

agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.8).

Dojenje

Aripiprazol se izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z aripiprazolom, pri čemer je treba upoštevati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale vpliva aripiprazola na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aripiprazol ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi morebitnega vpliva na živčni sistem in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa, zamegljen vid in diplopija (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Akatizija in navzea sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih preskušanjih. Oba sta se pojavila pri več kot 3 % bolnikov, ki so se zdravili s peroralnim aripiprazolom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedene pojavnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z aripiprazolom. Preglednica temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in/ali med uporabo v obdobju trženja.

Vsi neželeni učinki zdravila so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med uporabo v obdobju trženja, ni mogoče določiti, saj je pridobljena iz spontaninih poročil. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot »neznana«.

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija nevtropenija trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija (npr. anafilaktična reakcija, angioedem, vključno z oteklino jezika, edemom jezika, edemom obraza, srbenjem ali urtikarijo)
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija	diabetična hiperosmolarna koma diabetična ketoacidoza
Presnovne in prehranske motnje	sladkorna bolezen	hiperglikemija	hiponatriemija anoreksija zmanjšanje telesne mase povečanje telesne mase

Psihiatrične motnje	nespečnost anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	poskus samomora, samomorilne misli in samomor (glejte poglavje 4.4) patološko hazardiranje motnje nadzora impulzov kompulzivno prenajedanje kompulzivno nakupovanje poriomanija agresija agitacija živčnost
Bolezni živčevja	akatzija ekstrapiramidne motnje tremor glavobol sedacija somnia omotica	tardivna diskinezija distonija	maligni nevroleptični sindrom (MNS) generalizirani epileptični napad serotoninski sindrom motnje govora
Očesne bolezni	zamegljen vid	diplopija	
Srčne bolezni		tahikardija	nenadna nepojasnjena smrt torsades de pointes podaljšanje intervala QT ventrikularna aritmija zastoj srca bradikardija
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) hipertenzija sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kolcanje	aspiracijska pljučnica laringospazem orofaringealni spazem
Bolezni prebavil	zaprtost dispepsija navzea prekomerno izločanje sline bruhanje		pankreatitis disfagija driska nelagodje v trebuhu nelagodje v želodcu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved jeter hepatitis zlatenica zvišana aktivnost alanin-aminotransferaze (ALT) zvišana aktivnost aspartat-aminotransferaze (AST) zvišana aktivnost gama-glutamilttransferaze (GGT) zvišana aktivnost alkalne fosfataze
Bolezni kože in			izpuščaj

podkožja			fotoz sensibilitàna reakcija alopecija hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza mialgija togost
Bolezni sečil			urinska inkontinenca retencija urina
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			odtegnitveni sindrom novorojenčka (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	izčrpanost		motnje termoregulacije (npr. hipotermija, pireksija) bolečina v prsih periferni edemi
Preiskave			zvišana vrednost glukoze v krvi zvišana vrednost glikoziliranega hemoglobina nihanje vrednosti glukoze v krvi zvišana aktivnost keeatin-fosfokinaze

Opis izbranih neželenih učinkov

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: v dolgoročnem 52-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila celotna incidenca EPS (vključno s parkinsonizmom, akatizijo, distonijo in diskinezijo) manjša (25,8 %) pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, kot pri tistih, ki so dobivali haloperidol (57,3 %). V dolgoročnem 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju je bila incidenca EPS pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom, 19 % in pri bolnikih, ki so dobivali placebo, 13,1 %. V drugem dolgoročnem 26-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila incidenca EPS pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom, 14,8 % in pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, 15,1 %.

Manične epizode pri bipolarni motnji I: v 12-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila pojavnost EPS pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, 23,5 %, pri bolnikih, ki so se zdravili s haloperidolom pa 53,3 %. V drugem 12-tedenskem preskušanju je bila pojavnost EPS pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, 26,6 %, pri bolnikih, ki so se zdravili z litijem, pa 17,6 %. V dolgotrajni 26-tedenski vzdrževalni fazi s placebo nadzorovanega preskušanja je bila pojavnost EPS pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, 18,2 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 15,7 %.

Akatizija

V s placebom nadzorovanih preskušanjih je bila pojavnost akatizije pri bolnikih z bipolarno motnjo pri uporabi aripiprazola 12,1 %, pri uporabi placeba pa 3,2 %. Pri bolnikih s shizofrenijo je bila pojavnost akatizije pri uporabi aripiprazola 6,2 %, pri uporabi placeba pa 3,0 %.

Distonija

Učinek zdravil iz te skupine ('*Class Effect*'): V prvih nekaj dneh zdravljenja se lahko pri dovetnih posameznikih pojavijo simptomi distonije, podaljšane nenormalne kontrakcije mišičnih skupin. Distonični simptomi vključujejo: spazem vratnih mišic, ki lahko povzroči stiskanje žrela, težave pri požiranju, težave pri dihanju in/ali protruzijo jezika. Ti simptomi se sicer lahko pojavijo že pri majhnih odmerkih, vendar pa njihova pogostnost in resnost naraščata z močjo in z uporabo večjih odmerkov antipsihotikov prve generacije. O večjem tveganju za pojav akutne distonije so poročali pri bolnikih moškega spola in bolnikih mlajših starostnih skupin.

Prolaktin

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja aripiprazola so za odobrene indikacije opazili povečanje in zmanjšanje serumskega prolaktina v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (poglavje 5.1).

Laboratorijski parametri

Primerjava deležev bolnikov s klinično pomembnimi spremembami vrednosti rutinskih laboratorijskih parametrov in vrednosti lipidov (glejte poglavje 5.1) ni pokazala medicinsko pomembnih razlik med aripiprazolom in placebom. Zvišanje CPK (kreatin-fosfokinaze), ki je praviloma prehodno in asimptomatsko, je bilo zabeleženo pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 2,0 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih, starih 15 let in več

V kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 302 mladostnika (13-17 let) s shizofrenijo, so bili neželeni učinki po pogostnosti in vrsti podobni kot pri odraslih, z izjemo naslednjih neželenih učinkov, ki so bili pri mladostnikih, ki so prejeli aripiprazol, pogostejši kot pri odraslih, ki so prejeli aripiprazol (in pogostejši kot pri placebo): somnolenca/sedacija in ekstrapiramidne motnje so bili zelo pogosti ($\geq 1/10$), suha usta, povečan apetit in ortostatska hipotenzija pa pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$) neželeni učinki. V 26-tedenskem, odprtem, podaljšanem preskušanju je bil profil varnosti podoben profilu varnosti v kratkotrajnem, s placebo nadzorovanem preskušanju.

Tudi varnostni profil dolgotrajnega, dvojno slepega, s placebom kontroliranega preskušanja je bil podoben, razen naslednjih neželenih učinkov, o katerih so poročali pogosteje, kot pri pediatričnih bolnikih, ki so jemali placebo: zmanjšanje telesne mase, povišana vrednost inzulina v krvi, aritmijain levkopenija ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

V populaciji mladostnikov s shizofrenijo (13-17 let), ki so se zdravili do 2 leti, je bila pogostnost nizke ravni prolaktina v serumu pri ženskah (< 3 ng/ml) 29,5 % in pri moških (< 2 ng/ml) 48,3 %. Pri populaciji mladostnikov (starosti od 13 do 17 let) s shizofrenijo, ki so bili največ 72 mesecev izpostavljeni aripiprazolu 5 do 30 mg, je bila pogostnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri ženskah (< 3 ng/ml) 25,6 % in pri moških (< 2 ng/ml) 45,0 %.

V dveh dolgotrajnih preskušanjih pri mladostnikih (13 – 17 let) s shizofrenijo in bipolarno motnjo, ki so se zdravili z aripiprazolom, je bila pogostnost nizke ravni prolaktina v serumu pri ženskah (< 3 ng/ml) 37,0 % in pri moških (< 2 ng/ml) 59,4 %.

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več

Pri mladostnikih z bipolarno motnjo I so bili neželeni učinki po pogostnosti in vrsti podobni kot pri odraslih, z izjemo naslednjih: somnolence (23,0 %), ekstrapiramidnih motenj (18,4 %), akatizije (16,0 %) in utrujenosti (11,8 %), ki so bili zelo pogosti ($\geq 1/10$), ter bolečine v zgornjem predelu trebuha, hitrejšega srčnega utripa, povečanja telesne mase, povečanega apetita, trzanja mišic in diskinezije, ki so bili pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Naslednji neželeni učinki bi lahko bili povezani z velikostjo odmerka: ekstrapiramidne motnje (pri

uporabi 10 mg odmerka je bila pojavnost 9,1 %, pri uporabi 30 mg odmerka 28,8 %, pri uporabi placeba pa 1,7 %) in akatizija (pri uporabi 10 mg odmerka je bila pojavnost 12,1 %, pri uporabi 30 mg odmerka 20,3 %, pri uporabi placeba pa 1,7 %).

Povprečne spremembe telesne mase pri mladostnikih z bipolarno motnjo I so po 12 tednih uporabe aripiprazola znašale 2,4 kg in po 30 tednih 5,8 kg. Pri uporabi placeba so bile povprečne spremembe telesne mase po 12 tednih 0,2 kg in po 30 tednih 2,3 kg.

Pri pediatrični populaciji so o somnolenci in utrujenosti poročali pogosteje pri bolnikih z bipolarno motnjo, kot pri bolnikih s shizofrenijo.

V pediatrični populaciji z bipolarno motnjo (10-17 let), ki so se zdravili do 30 tednov, je bila pogostnost nizke ravni prolaktina v serumu pri deklicah (< 3 ng/ml) 28,0 %, pri dečkih (< 2 ng/ml) pa 53,3 %.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih, ki se zdravijo z aripiprazolom, se lahko pojavi patološko hazardiranje, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje in kompulzivno prenašanje (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

V kliničnih preskušanjih in izkušnjah v obdobju trženja zdravila so ugotovili naključno ali namerno preveliko odmerjanje aripiprazola samega pri odraslih bolnikih z ocenjenimi odmerki do 1.260 mg brez smrtnih primerov. Med opaženimi znaki in simptomi, ki so lahko medicinsko pomembni, so letargija, zvišan krvni tlak, somnolenca, tahikardija, navzea, bruhanje in driska. Opisani so tudi primeri naključnega prevelikega odmerjanja aripiprazola samega (do 195 mg) pri otrocih, brez smrtnih primerov. Med možnimi medicinsko resnimi znaki in simptomi so bili somnolenca, prehodna izguba zavesti in ekstrapiramidni simptomi.

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerka

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja mora biti osredotočeno na podporno zdravljenje, vzdrževanje ustreznega stanja dihal, oksigenacijo in ventilacijo ter obvladovanje simptomov. Upoštevati je treba možnost, da je vpletenih več zdravil. Zato je treba takoj uvesti kardiovaskularni nadzor, ki mora vključevati stalno elektrokardiografsko spremljanje za odkritje morebitnih motenj srčnega ritma. Po vsakem potrjenem prevelikem odmerjanju ali sumu na preveliko odmerjanje aripiprazola je potreben skrben zdravstveni nadzor in spremljanje, dokler si bolnik ne opomore.

Aktivno oglje (50 g), uporabljeno eno uro po aripiprazolu, je zmanjšalo C_{max} aripiprazola za približno

41 % in AUC za približno 51 %, kar kaže, da bi bilo oglje lahko učinkovito za zdravljenje prevelikega odmerjanja.

Hemodializa

O učinku hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja aripiprazola ni podatkov, vendar je malo verjetno, da bi koristila, ker je aripiprazol izrazito vezan na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na živčevje, psiholeptiki, antipsihotiki, drugi antipsihotiki. Oznaka ATC: N05AX12

Mehanizem delovanja

Učinkovitost aripiprazola pri shizofreniji in bipolarni motnji I je domnevno posledica kombinacije delnega agonizma na dopaminskih receptorjih D_2 in serotoninских receptorjih $5-HT_{1A}$ ter antagonizma na serotoninских receptorjih $5-HT_{2A}$. V živalskih modelih dopaminergične hiperaktivnosti je aripiprazol deloval antagonistično, v živalskih modelih dopaminergične hipoaktivnosti pa agonistično. *In vitro* je imel aripiprazol veliko vezavno afiniteto za dopaminske receptorje D_2 in D_3 in za serotoninские receptorje $5-HT_{1A}$ in $5-HT_{2A}$ ter zmerno afiniteto za dopaminske receptorje D_4 , serotoninские receptorje $5-HT_{2C}$ in $5-HT_7$, adrenergične receptorje alfa-1 in histaminske receptorje H_1 . Aripiprazol je imel tudi zmerno vezavno afiniteto za mesta ponovnega privzema serotonina in nobene opazne afinitete za muskarinske receptorje. Interakcija z drugimi receptorji razen dopaminskih in serotoninских podvrst lahko razloži nekatere druge klinične učinke aripiprazola.

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da je 2-tedenska uporaba odmerkov od 0,5 do 30 mg aripiprazola enkrat na dan pri zdravih preiskovancih povzročila od odmerka odvisno zmanjšanje vezave ^{11}C -rakloprida, liganda receptorjev D_2/D_3 , v nucleusu caudatusu in putamnu.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli

Shizofrenija

V treh kratkotrajnih (4- do 6-tedenskih) s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 1.228 shizofrenih odraslih bolnikih, ki so imeli pozitivne ali negativne simptome, je aripiprazol dosegel statistično značilno večje izboljšanje psihotičnih simptomov kot placebo.

Aripiprazol učinkovito vzdržuje klinično izboljšanje med nadaljevalnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih, ki se uvodoma odzovejo na terapijo. V preskušanju, nadzorovanem s haloperidolom, je bil delež odzivnih bolnikov, pri katerih se je odziv na zdravilo ohranil po 52 tednih, v obeh skupinah podoben (aripiprazol 77 % in haloperidol 73 %). Celotni delež dokončanja je bil pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, značilno večji (43 %) kot pri tistih, ki so dobivali haloperidol (30 %). Dejanske ocene po ocenjevalnih lestvicah (vključno s PANSS in lestvico 'Montgomery-Asberg Depression Rating Scale'), ki so predstavljale sekundarni cilj študije, so pokazale značilno izboljšanje v primerjavi s haloperidolom.

V 26-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju stabiliziranih odraslih bolnikov s kronično shizofrenijo je aripiprazol značilno bolj zmanjšal delež recidivov: v skupini, ki je dobivala aripiprazol, jih je bilo 34 %, v tisti, ki je dobivala placebo, pa 57 %.

Zvečanje telesne mase

Klinična preskušanja niso pokazala, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno zvečanje telesne mase. Izvedena je bila 26-tedenska z olanzapinom kontrolirana, dvojno slepa multinacionalna študija shizofrenije, ki je zajela 314 odraslih bolnikov; primarni opazovani dogodek je bil zvečanje telesne mase. V tej študiji je bilo zvečanje telesne mase za vsaj 7 % nad izhodiščno (t.j. za vsaj 5,6 kg pri povprečni izhodiščni masi ~ 80,5 kg) značilno redkejše pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, (n = 18 ali 13 % ocenljivih bolnikov) kot pri tistih, ki so dobivali olanzapin (n = 45 ali 33 % ocenljivih bolnikov).

Vrednosti lipidov

Združena analiza vrednosti lipidov v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih ni pokazala, da bi aripiprazol klinično pomembno spremenil vrednosti skupnega holesterola, trigliceridov, lipoproteinov velike gostote (HDL) in lipoproteinov majhne gostote (LDL).

Prolaktin

V vseh preizkušanjih z vsemi odmerki aripiprazola so ocenili ravni prolaktina (n = 28.242). Pojavnost hiperprolaktinemije ali zvišane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom (0,3 %), je bila podobna tisti pri skupini s placebom (0,2 %). Mediana časa do pojava je bila za bolnike, ki so prejeli aripiprazol, 42 dni, mediana trajanja pa 34 dni.

Pojavnost hipoprolaktinemije ali znižane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom, je bila 0,4 % v primerjavi s skupino s placebom (0,02 %). Mediana časa do pojava je bila za bolnike, ki so prejeli aripiprazol, 30 dni, mediana trajanja pa 194 dni.

Manične epizode pri bipolarni motnji I

V dveh 3-tedenskih s placebom nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja s fleksibilnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I se je po 3 tednih izkazalo, da je aripiprazol pri zmanjšanju maničnih simptomov učinkovitejši od placeba. V ta preskušanja so bili vključeni bolniki s psihotičnimi simptomi ali brez njih in s hitrim cikličnim potekom ali brez njega.

V enem 3-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju samostojnega zdravljenja s fiksnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I aripiprazol ni bil učinkovitejši od placeba.

V dveh 12-tedenskih s placebom in učinkovino nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja pri bolnikih z manično ali mešano epizodo pri bipolarni motnji I s psihotičnimi simptomi ali brez njih se je po 3 tednih izkazalo, da je aripiprazol učinkovitejši od placeba. Po 12 tednih je bilo vzdrževanje učinka podobno kot pri litiju ali haloperidolu. V 12. tednu je bil delež bolnikov s simptomatsko remisijo manjše pri uporabi aripiprazola podoben kot pri uporabi litija ali haloperidola.

V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I s psihotičnimi simptomi ali brez njih, ki so bili po 2 tednih pri terapevtskih koncentracijah v serumu deloma neodzivni na samostojno zdravljenje z litijem ali valproatom, se je po uvedbi aripiprazola kot dodatnega zdravila povečala učinkovitost pri zmanjšanju maničnih simptomov v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z litijem ali valproatom.

V 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki mu je sledil 74-tedenski podaljšek, je bil pri bolnikih z manijo, pri katerih je bila dosežena remisija z aripiprazolom med stabilizacijsko fazo pred randomizacijo, aripiprazol učinkovitejši od placeba pri preprečevanju ponovitve bipolarnе motnje, predvsem pri preprečevanju ponovitve v manijo, pri preprečevanju v depresijo pa ni bil učinkovitejši od placeba.

V 52-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s trenutno manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I, pri katerih je bilo pri dodatnem zdravljenju z aripiprazolom (v odmerku od 10 mg/dan do 30 mg/dan) poleg litija ali valproata doseženo začasno izboljšanje zdravstvenega stanja, ki je trajalo 12 zaporednih tednov (skupna ocena 12 ali manj po lestvicah Y-MRS in MADRS), se je dodatno zdravljenje z aripiprazolom izkazalo za učinkovitejše od dodatka placeba, s 46 % zmanjšanjem tveganja (razmerje tveganja 0,54) za ponovitev bipolarnе motnje in 65 % zmanjšanjem tveganja (razmerje tveganja 0,35) za ponovitev manične epizode, pri preprečevanju ponovitve depresivne epizode pa se dodatno zdravljenje z aripiprazolom ni izkazalo za boljše od placeba. Dodatno zdravljenje z aripiprazolom se je izkazalo za boljše od placeba tudi pri sekundarnem merilu izida, lestvici resnosti bolezni CGI-BP za manjše. V tem preskušanju so raziskovalci bolnike najprej razporedili na odprto zdravljenje samo z litijem ali valproatom, da bi ugotovili delni neodziv. Zdravstveno stanje bolnikov je bilo nato pri uporabi aripiprazola v kombinaciji z istim stabilizatorjem razpoloženja stabilno vsaj 12 zaporednih tednov. Stabilizirane bolnike so nato randomizirali tako, da so nadaljevali zdravljenje z istim stabilizatorjem razpoloženja in dvojno slepo uporabo aripiprazola ali placeba. V randomizirani fazi so tako ovrednotili štiri podskupine stabilizatorjev razpoloženja: aripiprazol + litij, aripiprazol + valproat, placebo + litij in placebo + valproat. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani deleži ponovitev katerekoli razpoloženske epizode pri uporabi dodatnega zdravila so bili 16 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + litij in 18 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + valproat v primerjavi s 45 % pri kombinaciji placebo + litij ter 19 % pri kombinaciji placebo + valproat.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih

V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključevalo 302 mladostnika (13-17 let) s shizofrenijo s pozitivnimi ali negativnimi simptomi, je bil aripiprazol povezan s statistično značilno večjim izboljšanjem psihotičnih simptomov v primerjavi s placebom. Pri analizi podskupine mladostnikov, starih od 15 do 17 let, ki je obsegala 74 % vseh vključenih bolnikov, se je učinek ohranil ves čas 26-tedenskega odprtega podaljšanega preskušanja.

V 60- do 89-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebo kontroliranim preskušanju pri mladostnikih (n = 146; 13 – 17 let) s shizofrenijo je bila statistično pomembna razlika v stopnji ponovitev psihotičnih simptomov med skupino, ki je jemala aripiprazol (19,39 %), in skupino, ki je jemala placebo (37,50 %). Izračunana točka razmerja tveganja (HR) v celotni populaciji je bila 0,461 (95 % interval zaupanja, 0,242 – 0,879). V analizah podskupin je bila izračunana točka razmerja tveganja (HR) 0,495 za bolnike, stare 13 do 14 let, v primerjavi z 0,454 za bolnike, stare 15 do 17 let. Vendar pa izračun razmerja tveganja za mlajšo skupino (13 do 14 let) ni bil natančen zaradi manjšega števila bolnikov v tej skupini (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12). Interval zaupanja za ta izračun (ki je obsegal vrednosti od 0,151 do 1,628) ni dovoljeval sklepov o prisotnosti učinka zdravljenja. Nasprotno pa je bil 95 % interval zaupanja za razmerje tveganja pri starejši skupini (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242 do 0,879, torej se pri starejših bolnikih lahko naredi sklepe o učinku zdravljenja.

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri otrocih in mladostnikih

Uporabo aripiprazola so raziskovali v 30-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključevalo 296 otrok in mladostnikov (10-17 let), ki so ustrezali kriterijem DSM-IV za bipolarno motnjo I z maničnimi ali mešanimi epizodami s psihotičnimi lastnostmi ali brez njih, in so imeli v izhodišču oceno ≥ 20 po lestvici Y-MRS. Izmed bolnikov, ki so bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti, je imelo 139 bolnikov sočasno tudi diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti (ADHD – ‘Attention deficit hyperactivity disorder’).

Aripiprazol se je v 4. tednu in v 12. tednu pri spremembi skupne ocene po lestvici Y-MRS od izhodišča izkazal za boljšega od placeba. V naknadni analizi je bilo izboljšanje glede na placebo izrazitejše pri bolnikih s sočasno diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti v primerjavi z bolniki brez te diagnoze, kjer razlike glede na placebo ni bilo. Preprečevanja ponovitev niso vrednotili.

Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 30 mg, so bili najpogostejši neželeni učinki ekstrapiramidne motnje (28,3 %), zaspanost (27,3 %), glavobol (23,2 %) in navzea (14,1 %). Po 30 tednih zdravljenja je bilo povprečno povečanje telesne mase 2,9 kg, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa 0,98 kg.

Razdražljivost, povezana z avtistično motnjo, pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2)

Uporabo aripirazola so pri bolnikih, starih od 6 do 17 let, raziskovali v dveh 8-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih [v enem z uporabo fleksibilnega odmerka (od 2 do 15 mg/dan), v drugem pa z uporabo fiksnega odmerka (5, 10 ali 15 mg/dan)] in v enem 52-tedenskem odprtem preskušanju. V teh preskušanjih so zdravljenje uvedli v odmerku 2 mg/dan. Odmerek so po enem tednu povečali do 5 mg/dan, nato pa so ga do ciljnega odmerka povečevali za 5 mg/dan v tedenskih presledkih. Več kot 75 % bolnikov je bilo mlajših od 13 let. Pri vrednotenju po podlestvici razdražljivosti na osnovi kontrolnega seznama odklonskega vedenja ('*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*') se je izkazalo, da je aripirazol statistično učinkovitejši od placeba, vendar pa pomen te ugotovitve za klinično uporabo ostaja neznan. Profil varnosti je vključeval podatke o povečanju telesne mase in spremembah vrednosti prolaktina. Dolgoročna študija varnosti je bila omejena na 52 tednov. Podatki združenih preskušanj kažejo, da je bila pri zdravljenju z aripirazolom pogostnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri deklicah (< 3 ng/ml) 58,7 % (27/46), pri dečkih (< 2 ng/ml) pa 86,6 % (258/298). V s placebom nadzorovanih preskušanjih se je telesna masa pri uporabi placeba v povprečju povečala za 0,4 kg, pri uporabi aripirazola pa za 1,6 kg.

Uporabo aripirazola so raziskovali tudi v s placebom nadzorovanem preskušanju dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja. Po 13-26 tednih stabilizacije na aripirazolu (2-15 mg/dan) so bolniki s stabilnim odzivom nadaljnjih 16 tednov bodisi ostali na aripirazolu ali pa so prešli na placebo. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani delež ponovitve je po 16 tednih za aripirazol znašal 35 %, za placebo pa 52 %. Razmerje ogroženosti za ponovitev v 16 tednih (aripirazol/placebo) je bilo 0,57 (statistično nepomembna razlika). V stabilizacijski fazi (do 26. tedna) se je telesna masa bolnikov, ki so prejeli aripirazol, v povprečju povečala za 3,2 kg, v drugi (16-tedenski) fazi preskušanja pa se je telesna masa bolnikov, ki so prejeli aripirazol, še nadalje povečala, in sicer v povprečju za 2,2 kg, v primerjavi z 0,6 kg pri bolnikih, ki so prejeli placebo. O ekstrapiramidnih simptomih so poročali predvsem med stabilizacijsko fazo, in sicer pri 17 % bolnikov, od tega je 6,5 % predstavljal tremor.

Trzaji, povezani s Tourettovim sindromom, pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2)

Učinkovitost aripirazola je bila raziskana pri pediatrični populaciji s Tourettovo motnjo (aripirazol: n = 99, placebo: n = 44) v 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, zasnovani z zdravljenimi skupinami, ki so prejemale nespremenjen odmerek glede na telesno maso posameznika v razponu od 5 mg/dan do 20 mg/dan, z začetnim odmerkom 2 mg. Bolniki so bili stari od 7 do 17 let, izhodiščni rezultat njihovega števila trzajev po skupni oceni resnosti trzajev na lestvici TTS-YYGTSS (angl. Total Tic Severity Score - Yale Global Tic Severity Scale) pa je bil 30. Po jemanju aripirazola je bilo 8. teden vidno izboljšanje s spremembo od izhodiščne vrednosti rezultata TTS-YYGTSS za 13,35 točk pri skupini z nizkim odmerkom (5 ali 10 mg) in za 16,94 točk pri skupini z visokim odmerkom (10 ali 20 mg) v primerjavi z izboljšanjem za 7,09 točk pri skupini, ki je prejela placebo.

Učinkovitost aripirazola pri pediatrični populaciji s Tourettovo motnjo (aripirazol: n = 32, placebo: n = 29) je bila ocenjena tudi s prilagodljivim odmerkom v razponu od 2 mg/dan do 20 mg/dan in začetnim odmerkom 2 mg v 10-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, izvedeni v Južni Koreji. Bolniki so bili stari od 6 do 18 let, njihov izhodiščni rezultat na lestvici TTS-YYGTSS pa je bil 29. Pri skupini, ki je prejela aripirazol, je bilo 10. teden vidno izboljšanje za 14,97 točk po lestvici TTS-YYGTSS od izhodiščne vrednosti, v primerjavi z izboljšanjem za 9,62 točke pri skupini, ki je prejela placebo.

Klinična pomembnost rezultatov za učinkovitost v obeh kratkih preskušanjih ni bila ugotovljena, zaradi

magnitudo učinka zdravila v primerjavi z velikim učinkom placeba in nejasnega vpliva na psihosocialno delovanje. Dolgoročni podatki za učinkovitost in varnost aripiprazola pri tej spremenljivi motnji niso na voljo.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje aripiprazol za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju shizofrenije in bipolarnih afektivnih motenj (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Aripiprazol se dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 5 urah po uporabi. Aripiprazol je podvržen minimalni predsistemi presnovi. Absolutna peroralna biološka uporabnost zdravila v tabletah je 87 %. Zelo mastni obroki ne vplivajo na farmakokinetiko aripiprazola.

Porazdelitev

Aripiprazol se obsežno porazdeli po telesu in ima navidezni volumen porazdelitve 4,9 l/kg, kar kaže na izdatno zunajžilno porazdelitev. V terapevtskih koncentracijah je več kot 99 % aripiprazola in dehidroaripiprazola vezanega na beljakovine v serumu, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se izdatno presnavlja v jetrih, v prvi vrsti po treh biotransformacijskih poteh: z dehidrogenacijo, hidroksilacijo in N-dealkilacijo. Na podlagi raziskav *in vitro* so za dehidrogenacijo in hidroksilacijo aripiprazola odgovorni encimi CYP3A4 in CYP2D6, N-dealkilacijo pa katalizira CYP3A4. Aripiprazol je glavna oblika zdravila v sistemskega obtoku. V stanju dinamičnega ravnovesja predstavlja aktivni presnovek dehidroaripiprazol okrog 40 % AUC aripiprazola v plazmi.

Izločanje

Pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6, je srednji razpolovni čas izločanja aripiprazola približno 75 ur, pri osebah, ki slabo presnavljajo, pa približno 146 ur. Celotni telesni očistek aripiprazola je 0,7 ml/min/kg in je v prvi vrsti hepatičen.

Po enem samem peroralnem odmerku aripiprazola, označenega s [¹⁴C], se je približno 27 % aplicirane radioaktivnosti pojavilo v urinu in približno 60 % v blatu. Manj kot 1 % aripiprazola se je nespremenjenega izločilo v urinu in približno 18 % ga je bilo mogoče nespremenjenega najti v blatu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika aripiprazola in dehidroaripiprazola pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, je po korekciji glede na razliko v telesni masi podobna farmakokinetiki pri odraslih.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Farmakokinetika aripiprazola se med zdravimi starejšimi in mlajšimi odraslimi preiskovanci ne razlikuje. Tudi v populacijski farmakokinetični analizi pri shizofrenih bolnikih niso našli opaznega učinka starosti.

Spol

Farmakokinetika aripiprazola pri zdravih preiskovancih se ne razlikuje od tiste pri zdravih preiskovankah. Prav tako med spoloma ni bilo opaznih razlik v populacijski farmakokinetični analizi shizofrenih bolnikov.

Kajenje

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih učinkov kajenja na farmakokinetiko aripirazola.

Rasa

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih učinkov rase na farmakokinetiko aripirazola.

Ledvična okvara

Ugotovljeno je, da so farmakokinetične lastnosti aripirazola in dehidroaripirazola pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic podobne kot pri mladih zdravih preiskovancih.

Jetrna okvara

Raziskava z enim samim odmerkom pri preiskovancih z različno stopnjo jetrne ciroze (razredi A, B in C po Child-Pughu) ni pokazala pomembnega učinka okvare jeter na farmakokinetiko aripirazola in dehidroaripirazola. Toda raziskava je vključevala samo 3 bolnike z jetrno cirozo razreda C, kar ne zadošča za sklepe o njihovi presnovni zmogljivosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksikološko pomembne učinke so opazili samo pri odmerkih ali izpostavljenosti, ki je močno preseгла največje odmerke ali izpostavljenost pri človeku; to kaže, da so ti učinki za klinično uporabo le omejenega pomena ali celo nepomembni. Med njimi so bili: od odmerka odvisni adrenokortikalni toksični učinki (kopičenje pigmenta lipofuscina in/ali izguba parenhimskih celic) pri podganah po 104 tednih odmerjanja od 20 do 60 mg/kg/dan (od 3- do 10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka) ter zvečana pogostnost adrenokortikalnih karcinomov in kombiniranih adrenokortikalnih adenomov/karcinomov pri podganjih samicah ob odmerjanju 60 mg/kg/dan (10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Največja netumorogena izpostavljenost samic podgan je bila 7- krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku.

Dodaten izsledek je bila holelitiaza zaradi precipitacije sulfatnih konjugatov hidroksipresnovkov aripirazola v žolču opic po ponavljajočem odmerjanju od 25 do 125 mg/kg/dan (1- do 3-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku ali 16- do 81- kratni največji priporočen odmerek za človeka glede na mg/m²). Vendar je bila koncentracija sulfatnih konjugatov hidroksiaripirazola v človeškem žolču v 39-tedenski raziskavi ob največjem priporočenem odmerku 30 mg na dan le 6 % koncentracije v žolču pri opicah ter je bila bistveno pod mejo (6 %) njihove topnosti *in vitro*.

Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki pri mladih podganah in psih je bil profil toksičnosti aripirazola primerljiv s profilom toksičnosti pri odraslih živalih. Nevrotoksičnih učinkov ali neželenih učinkov na razvoj niso opazili.

Na podlagi celotnega spektra standardnih preskusov genotoksičnosti je bilo ocenjeno, da aripirazol ni genotoksičen. V raziskavah toksičnih učinkov na razmnoževanje aripirazol ni prizadel plodnosti. Razvojne toksične učinke, vključno z od odmerka odvisno zapoznelo fetalno osifikacijo in možnimi teratogenimi učinki, so pri podganah opazili v odmerkih, ki so povzročili subterapevtsko izpostavljenost (na podlagi AUC), in pri kuncih v odmerkih, ki so povzročili izpostavljenost 3- in 11- kratne srednje AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku. Učinki, toksični

za mater, so se pojavili pri odmerkih, podobnih tistim, ki so izzvali razvojne toksične učinke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Samo za plastenke: Po odprtju uporabiti v 180 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne potrebuje posebnih pogojev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz hladno oblikovanega materiala OPA/Aluminij/PVC/Aluminij.

Plastenke iz HDPE s polipropilensko (PP) navojno zaporko z aluminijasto indukcijsko zapečateni oblogo s sušilnim sredstvom in vpojno vato.

10 mg in 15 mg tablete zdravila Aripiprazol Mylan so na voljo v pakiranjih s pretisnimi omoti po 14, 28, 30, 49, 56 in 98 tablet; v pakiranjih z enodmernimi pretisnimi omoti po 28 in 98 tablet in v plastenkah, ki vsebujejo 30, 100, 250 in 500 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan S.A.S,
117, Allée des Parcs,
69800 Saint-Priest,
Francija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02468/001-026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 7. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 2. 2018