

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aripiprazol STADA 10 mg tablete

Aripiprazol STADA 15 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg aripiprazola.

Ena tableta vsebuje 15 mg aripiprazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 2,058 mg laktoze.

Ena tableta vsebuje 3,087 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Okrogle, ploščate, blede rožnate tablete z razpršenimi pikami, premera 8 mm.

Okrogle, ploščate, blede rumene tablete z razpršenimi pikami, premera 10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aripiprazol je indiciran za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in pri mladostnikih, starih 15 let in več.

Aripiprazol je indiciran za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I ter za preprečevanje novih maničnih epizod pri odraslih bolnikih, ki so imeli pretežno manične epizode, ki so se odzivale na zdravljenje z aripiprazolom (glejte poglavje 5.1).

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Shizofrenija: priporočeni začetni odmerek zdravila Aripiprazol STADA je 10 mg/dan ali 15 mg/dan, vzdrževalni odmerek pa 15 mg/dan, ki se jemlje enkrat na dan ne glede na obroke hrane. Aripiprazol je učinkovit v razponu odmerkov od 10 mg/dan 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 STADA je 15 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane, in sicer kot monoterapija 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 kot monoterapija ali v sklopu kombiniranega zdravljenja, se zdravljenje nadaljuje z enakim odmerkom. O prilagoditvi dnevnega odmerjanja, vključno z zmanjšanjem odmerka, je treba presoditi na osnovi kliničnega stanja.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih, starih 15 let in več: priporočeni odmerek zdravila Aripiprazol STADA je 10 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba aripiprazola v obliki peroralne raztopine 1 mg/ml), 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. Če je potrebno, se lahko odmerek še nadalje povečuje po 5 mg, vendar ne sme preseči največjega dnevnega odmerka 30 mg (glejte poglavje 5.1). Aripiprazol je učinkovit v razponu odmerkov od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Pri odmerkih, večjih od dnevnega odmerka 10 mg, večje učinkovitosti niso dokazali, vendar pa posameznemu bolniku lahko koristi tudi zdravljenje z večjim odmerkom.

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba aripiprazola 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 STADA je 10 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba aripiprazola v obliki peroralne raztopine 1 mg/ml), 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, somnolenco, 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 aripiprazola 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 priporočil za odmerjanje 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 priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerjanja 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).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerjanja ni treba prilagajati.

Starejši

Varnost in učinkovitost aripiprazola pri zdravljenju shizofrenije ali maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri bolnikih, starih 65 let in starejših, nista bili dokazani. 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 odmerjanja ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Kajenje

Glede na presnovno pot aripiprazola odmerjanja 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 povečati (glejte poglavje 4.5).

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

Način uporabe

Tablete zdravila Aripiprazol STADA so namenjene za peroralno uporabo.

Orodisperzibilne tablete ali peroralna raztopina se lahko uporabijo kot alternativa tabletam aripiprazola pri bolnikih, ki tablete aripiprazola težko pogoltnejo (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 razpoloženskimi motnjami je povezan tudi pojav samomorilnega vedenja in 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 velikim tveganjem skrbno nadzirati

Srčnožilne bolezni

Aripiprazol je treba 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 ali maligno hipertenzijo.

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil 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

Pojavnost 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).

Zapoznena 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 pozne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Taki simptomi se lahko začasno poslabšajo ali se celo pojavijo po prekinitvi zdravljenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

V 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. Klinični znaki MNS so hiperpireksija, mišična rigidnost, spremenjeno duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (nereden srčni utrip ali nenormalen krvni tlak, tahikardija, čezmerno znojenje in motnje srčnega ritma). Med dodatnimi znaki so lahko zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze, mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna odpoved ledvic. Opisana sta tudi zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze in rabdomioliza, ne nujno v povezavi z MNS. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi MNS ali ima nepojasnjeno zvišanje telesne temperature brez drugih kliničnih znakov MNS, 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 konvulzivne motnje v anamnezi ali imajo bolezni, povezane s konvulzivnimi napadi (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Večja umrljivost

V treh s placebom nadzorovanih preskušanjih (n = 938, povprečna starost: 82,4 leta, razpon: 56 do 99 let) aripiprazola pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z Alzheimerjevo boleznijo, je bilo tveganje za smrt 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, prehodnem ishemičnem napadu), vključno s smrtnimi primeri (povprečna starost bolnikov: 84 let, razpon: 78 do 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 sladkorna bolezen

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 sladkorne bolezni. Med kliničnimi preskušnji aripiprazola v primerjavi s placebom niso ugotovili značilnih razlik v pojavnosti hiperglikemičnih neželenih učinkov (vključno s sladkorno boleznijo) 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 kateri koli antipsihotik, vključno z aripiprazolom, je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti); bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja zanjo pa je treba redno nadzirati, da bi odkrili morebitno poslabšanje urejenosti glukoze (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivost

Tudi 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 sočasnih bolezni, uporabe antipsihotikov, za katere je znano, da povzročajo povečanje telesne mase, in zaradi neurejenega življenjskega sloga. Povečanje telesne mase lahko povzroči hude zaplete. O povečanju telesne mase pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, so poročali tudi v obdobju trženja aripiprazola. Če se pojavi, se običajno pojavi pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja, npr. anamnezo sladkorne bolezni, 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 je bilo po 4 tednih zdravljenja dokazano, da je zdravljenje z aripiprazolom povezano s povečanjem telesne mase. Pri mladostnikih z bipolarno manijo je treba nadzirati 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 prenašanje 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 prenašanje 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 pomanjkljive pozornosti in hiperaktivnosti (ADHD – *Attention deficit hyperactivity disorder*)

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

Padci

Aripiprazol lahko povzroči somnolenco, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnost, ki lahko privedejo do padcev. Pri zdravljenju bolnikov z večjim tveganjem je potrebna previdnost,

zato je treba razmisliti o nižjem začetnem odmerku (npr. pri starejših ali oslabljenih bolnikih; glejte poglavje 4.2).

Tablete zdravila Aripiprazol STADA vsebujejo laktozo in natrij

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija 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 osrednje živčevje 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 se aripiprazol uporablja sočasno z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali povzročajo neravnovesje elektrolitov, je potrebna previdnost.

Možnost vpliva drugih zdravil na aripiprazol

Zaviralec izločanja želodčne kisline, antagonist H_2 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 odmerjanja pri kadilcih ni treba prilagajati.

Kinidin in drugi zaviralci CYP2D6

V kliničnem preskušanju pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP2D6 (kinidin) povečal 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) povečal AUC aripiprazola za 63 % in C_{max} za 37 %. AUC dehidroaripiprazola se je povečala za 77 %, njegova C_{max} pa za 43 %. Pri osebah, ki slabo presnavljajo s CYP2D6, je lahko pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 koncentracija aripiprazola v plazmi višja 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 koncu uporabe zaviralca CYP2D6 ali CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola povečati na vrednost, kakršna je bila pred uvedbo sočasnega zdravljenja. Med sočasno uporabo aripiprazola in šibkih zaviralcev CYP3A4 (npr. diltiazema) ali CYP2D6 (npr. escitaloprama) je mogoče pričakovati zmerno povečanje plazemske koncentracije 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} dehidroaripirazola za 69 % nižja, njegova AUC pa za 71 % nižja kot po zdravljenju s samim aripirazolom. Med sočasno uporabo aripirazola s karbamazepinom je treba odmerek aripirazola podvojiti. Pri sočasni uporabi aripirazola 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 povečati. Po prenehanju uporabe močnih induktorjev CYP3A4 je treba odmerjanje aripirazola zmanjšati na priporočeni odmerek.

Valproat in litij

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

Možnost vpliva aripirazola na druga zdravila

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

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

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z aripirazolom, 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 ponovnega privzema serotonina/ zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina ali z zdravili (SSRI/SNRI), za katera je znano, da zvišujejo koncentracijo aripirazola (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj aripirazola pri nosečnicah ni. Poročali so o prirojelih anomalijah, vendar pa vzročne povezave z aripirazolom 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 aripirazolom 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 aripirazolom), 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 spremljati (glejte poglavje 4.8).

Dojenje

Aripirazol/presnovki se izločajo v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z aripirazolom, pri čemer je treba upoštevati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aripiprazol ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi morebitnih učinkov 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 preskušanjimi 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 spontanah 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, edem jezika, edem obraza, alergijsko srbenje ali urtikarija)
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija znižane vrednosti prolaktina v krvi	diabetična hiperosmolarna koma diabetična ketoacidoza
Presnovne in prehranske motnje	sladkorna bolezen	hiperglikemija	hiponatriemija anoreksija

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Psihiatrične motnje	nespečnost anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	poskus samomora, misli na samomor in samomor (glejte poglavje 4.4) patološko hazardiranje motnja nadzora impulzov kompulzivno prenažedanje kompulzivno nakupovanje poriomanija agresija agitacija živčnost
Bolezni živčevja	akatzija ekstrapiramidne motnje tremor glavobol sedacija somniaenca omotica	zpoznela diskinezija distonija sindrom nemirnih nog	maligni nevroleptični sindrom generalizirana konvulzija serotoninski sindrom motnje govora
Očesne bolezni	zamegljen vid	diplopija fotofobija	okulogirna kriza
Srčne bolezni		tahikardija	nenadna nepojasnjena smrt torsades de pointes ventrikularna aritmija zastoj srca bradikardija
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija	venska trombembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo)

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
			hipertenzija sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kolcanje	aspiracijska pljučnica laringospazem orofaringealni spazem
Bolezni prebavil	zaprtje dispepsija navzea čezmerno izločanje slin bruhanje		pankreatitis disfagija driska nelagodje v trebuhu nelagodje v želodcu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved jeter hepatitis zlatenica
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj fotosenzibilnostna reakcija alopecija hiperhidroza reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza mialgija togost
Bolezni sečil			urinska inkontinenca retenca urina

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	izčrpanost		motnje uravnavanja telesne temperature (npr. hipotermija, pireksija) bolečine v prsnem košu periferni edemi
Preiskave			zmanjšanje telesne mase povečanje telesne mase zvečana vrednost alanin-aminotransferaze zvečana vrednost aspartat-aminotransferaze zvečana vrednost gama-glutamilttransferaze zvečana vrednost alkalne fosfataze podaljšanje intervala QT zvečana vrednost glukoze v krvi zvečana vrednost glikoziliranega hemoglobina nihanje vrednosti glukoze v krvi zvečana vrednost kreatin-fosfokinaze

Opis izbranih neželenih učinkov

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: v dolgoročnem 52-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila celotna pojavnost 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 pojavnost 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 pojavnost 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 placebom 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 dovtetnih posameznikih pojavijo simptomi distonije, podaljšane nenormalne kontrakcije mišičnih skupin. Simptomi distonije 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 antipsihotičnih zdravil prve generacije. O večjem tveganju za pojav akutne distonije so poročali pri bolnikih moškega spola in bolnikih mlajših starostnih skupin.

Prolaktin

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

Laboratorijski parametri

Primerjava deležev bolnikov s potencialno klinično pomembnimi spremembami vrednosti rutinskih laboratorijskih parametrov in vrednosti lipidov ni pokazala medicinsko pomembnih razlik med aripiprazolom in placebom (glejte poglavje 5.1). Povišanje vrednosti 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 do 17 let) s shizofrenijo, so bili neželeni učinki po pogostosti 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 placebu): 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 varnostni profil podoben varnostnemu profilu v kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem preskušanju.

Varnostni profil v dolgotrajnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju je bil prav tako podoben, razen pri naslednjih neželenih učinkih, o katerih so poročali pogosteje kot pri pediatričnih bolnikih, ki so jemali placebo: o zmanjšanju telesne mase, zvečani vrednosti inzulina v krvi, aritmiji in levkopeniji so poročali pogosto ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

V populaciji mladostnikov s shizofrenijo (13 do 17 let), ki so se zdravili do 2 leti, je bila pojavnost nizkih ravni prolaktina v serumu pri ženskah (< 3 ng/ml) 29,5 % in pri moških (< 2 ng/ml) 48,3 %. Pri populaciji mladostnikov (13 do 17 let) s shizofrenijo, ki so bili največ 72 mesecev izpostavljeni aripirazolu v odmerkih od 5 mg do 30 mg, je bila pojavnost nizkih ravni 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 do 17 let) s shizofrenijo in bipolarno motnjo, ki so se zdravili z aripirazolom, je bila pojavnost nizkih 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 neželenih učinkov: 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 odmerka 10 mg je bila pojavnost 9,1 %, pri uporabi odmerka 30 mg 28,8 %, pri uporabi placeba pa 1,7 %) in akatizija (pri uporabi odmerka 10 mg je bila pojavnost 12,1 %, pri uporabi odmerka 30 mg 20,3 %, pri uporabi placeba pa 1,7 %).

Povprečne spremembe telesne mase pri mladostnikih z bipolarno motnjo I so bile pri uporabi aripirazola po 12 tednih 2,4 kg in po 30 tednih 5,8 kg, pri uporabi placeba pa 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 do 17 let), ki so se zdravili do 30 tednov, je bila pojavnost 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 aripirazolom, se lahko pojavijo 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

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja aripiprazola so ugotovili naključno ali namerno akutno 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 odmerjanja

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 se aripiprazol obsežno veže na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, 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 serotoninskih receptorjih $5-HT_{1A}$ ter antagonizma na serotoninskih 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 serotoninske receptorje $5-HT_{1A}$ in $5-HT_{2A}$ ter zmerno afiniteto za dopaminske receptorje D_4 , serotoninske 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 serotoninskih podvrst lahko razloži nekatere druge klinične učinke aripiprazola.

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da je 2-tedensko jemanje odmerkov od 0,5 mg 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 zdravlilo 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 MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)), ki so predstavljale sekundarne opazovane dogodke, 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 ponovitev bolezni: v skupini, ki je dobivala aripiprazol, jih je bilo 34 %, v tisti, ki je dobivala placebo, pa 57 %.

Povečanje telesne mase

Klinična preskušanja niso pokazala, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno povečanje 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 bilo povečanje telesne mase. V tej študiji je bilo povečanje telesne mase za vsaj 7 % nad izhodiščno (t.j. za vsaj 5,6 kg pri povprečni izhodiščni masi ~ 80,5 kg) značilno redkejšo 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 preskušanjih z vsemi odmerki aripiprazola so ocenili ravni prolaktina (n = 28.242). Pojavnost hiperprolaktinemije ali zvečane 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 zmanjšane 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 prilagajanjem odmerka pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarne motnje I se je v 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 bipolarne 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 v 3. tednu izkazalo, da je aripiprazol učinkovitejši od placeba. V 12. tednu 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 2 tedna 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 ponovitve 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 Young Mania Rating Scale [Y-MRS] in MADRS), se je dodatno zdravljenje z aripiprazolom izkazalo za učinkovitejše od dodatka placeba, s 46-odstotnim zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti 0,54) za ponovitev bipolarnе motnje in 65-odstotnim zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti 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, oceni resnosti bolezni (SOI, Severity of Illness; manija) po lestvici globalnega kliničnega vtisa glede na stopnjo bipolarnе motnje (CGI-BP, Clinical Global Impression - Bipolar version). 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 katere koli razpoloženjske 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 do 17 let) s shizofrenijo s pozitivnimi in negativnimi simptomi, je bil aripiprazol povezan s statistično značilno večjim izboljšanjem psihotičnih simptomov v primerjavi s placebom. Pri podanalizi mladostnikov, starih od 15 do 17 let, ki je obsegala 74 % vseh vključenih bolnikov, se je učinek ohranil ves čas 26-tedenskega odprtega podaljšanege preskušanja.

V 60- do 89-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri mladostnikih s shizofrenijo (n = 146; starost 13 do 17 let) je bilo opaziti statistično značilno razliko v stopnji ponovitve psihotičnih simptomov med skupinama bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom (19,39 %) in s placebom (37,50 %). Ocenjena vrednost razmerja ogroženosti (RO) je bila 0,461 (95-% interval zaupanja, 0,242 do 0,879) pri celotni populaciji. Pri analizi podskupin je bila ocenjena vrednost RO pri preskušancih, starih od 13 do 14 let, 0,495 v primerjavi s preskušanci, stari od 15 do 17 let, pri katerih je razmerje bilo 0,454. Vendar pa ocena RO pri skupini mlajših mladostnikov (13 do 14 let) ni bila točna zaradi manjšega števila preskušancev v tej skupini (aripiprazol, n = 29;

placebo, n = 12), interval zaupanja za to oceno (ki je od 0,151 do 1,628) pa ne omogoča zaključkov o prisotnosti učinka zdravljenja. V nasprotju s tem je bil 95-% interval zaupanja za RO pri starejši podskupini (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) od 0,242 do 0,879, tako da je pri starejših mladostnikih mogoče sprejeti zaključek o učinkovitosti 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 do 17 let), ki so ustrezali kriterijem DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 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 motnjo pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD).

Aripiprazol se je v 4. tednu in v 12. tednu pri spremembi skupne ocene po lestvici YMRS od izhodišča izkazal za boljšega od placeba. V post-hoc analizi je bilo izboljšanje glede na placebo izrazitejše pri bolnikih s sočasno motnjo pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo v primerjavi z bolniki brez te motnje, 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 %), somnolenca (27,3 %), glavobol (23,2 %) in navzea (14,1 %). V 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 aripiprazola so pri bolnikih, starih od 6 do 17 let, raziskovali v dveh 8-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih [v enem z uporabo prilagodljivega odmerka (od 2 mg/dan do 15 mg/dan), v drugem pa z uporabo nespremenjenega odmerka (5 mg/dan, 10 mg/dan 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 intervalih. 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 aripiprazol statistično učinkovitejši od placeba, vendar pa pomen te ugotovitve za klinično uporabo ostaja neznan. Varnostni profil 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 aripiprazolom pojavnost 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 aripiprazola pa za 1,6 kg.

Uporabo aripiprazola so raziskovali tudi v s placebom nadzorovanem preskušanju dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja. Po 13 do 26 tednih stabilizacije na aripiprazolu (2 mg/dan do 15 mg/dan) so bolniki s stabilnim odzivom nadaljnjih 16 tednov bodisi ostali na aripiprazolu ali pa so prešli na placebo. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani delež ponovitve je v 16. tednu za aripiprazol znašal 35 %, za placebo pa 52 %. Razmerje ogroženosti za ponovitev v 16 tednih (aripiprazol/placebo) je bilo 0,57 (statistično nepomembna razlika). V stabilizacijski fazi (do 26 tednov) se je telesna masa bolnikov, ki so prejeli aripiprazol, v povprečju povečala za 3,2 kg, v drugi (16-tedenski) fazi preskušanja pa se je telesna masa bolnikov, ki so prejeli aripiprazol, 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 aripiprazola je bila raziskana pri pediatrični populaciji s Tourettovim sindromom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) v 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, zasnovani z zdravljenimi skupinami, ki so prejemale nespremenjen odmerek prilagojen 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, povprečni izhodiščni rezultat njihovega števila trzajev po skupni oceni resnosti trzajev na lestvici TTS-YGTSS (angl. Total Tic Score – Yale Global Tic Severity Scale) pa je bil 30. Po jemanju aripiprazola je bilo 8. teden vidno izboljšanje s spremembo od izhodiščne vrednosti rezultata TTS-YGTSS za 13,35 točk pri skupini z majhnim odmerkom (5 mg ali 10 mg) in za 16,94 točk pri skupini z velikim odmerkom (10 ali 20 mg) v primerjavi z izboljšanjem za 7,09 točk pri skupini, ki je prejela placebo.

Učinkovitost aripiprazola pri pediatrični populaciji s Tourettovim sindromom (aripiprazol: 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 povprečni izhodiščni rezultat na lestvici TTS-YGTSS pa je bil 29. Pri skupini, ki je prejela aripiprazol, je bilo 10. teden vidno izboljšanje za 14,97 točk po lestvici TTS-YGTSS 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 magnitude učinka zdravila v primerjavi z velikim učinkom placeba in nejasnega vpliva na psihosocialno delovanje bolnika. 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 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob 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 sta aripiprazol in dehidroaripiprazol v več kot 99 % vezana na beljakovine v serumu, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se izdatno presnavlja v jetih, v prvi vrsti po treh biotransformacijskih poteh: z dehidrogenacijo, hidroksilacijo in N-dealkilacijo. Na podlagi študij *in vitro* so za dehidrogenacijo in hidroksilacijo aripiprazola odgovorni encimi CYP3A4 in CYP2D6, N-dealkilacijo pa katalizira CYP3A4. Aripiprazol je glavna oblika zdravila v sistemske 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 s CYP2D6, 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 % nespremenjenega aripiprazola se je izločilo v urinu in približno 18 % ga je bilo mogoče nespremenjenega najti v blatu.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

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.

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 aripiprazola.

Rasa

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala razlik v farmakokinetiki aripiprazola, povezanih z raso.

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

Študija 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 aripiprazola in dehidroaripiprazola. Toda študija 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 presegla 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 mg/kg/dan 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 podganih 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.

Dodatni izsledki so bili holeritiazna zaradi precipitacije sulfatnih konjugatov hidroksipresnovkov aripiprazola v žolču opic po ponavljajočem peroralnem odmerjanju od 25 mg/kg/dan 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 priporočeni odmerek za človeka glede

na mg/m²). Vendar je bila koncentracija sulfatnih konjugatov hidroksiaripirazola v človeškem žolču v 39-tedenski študiji ob največjem priporočenem odmerku 30 mg na dan le do 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 študijah toksičnih učinkov na razmnoževanje aripirazol ni prizadel plodnosti. Razvojne toksične učinke, vključno z od odmerka odvisno zapozneno 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
maltodekstrin
mikrokristalna celuloza
krospovidon tipa B (Ph. Eur.)
natrijev hidrogenkarbonat
vinska kislina
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev saharinat (E954)
aroma vanilijeve kreme (aromatične snovi, naravne aromatične snovi, laktoza, magnezijev karbonat
hidroksid pentahidrat)
magnezijev stearat (Ph. Eur.)

Aripirazol STADA 10 mg tablete: rdeči železov oksid (E172)

Aripirazol STADA 15 mg tablete: rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti iz oPA/Al/PVC-Al v škatlah po 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 49, 49 x 1, 50, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02109/001-048

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 3. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 5. 5. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 11. 2022