

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Aripiprazol Sandoz 10 mg orodisperzibilne tablete  
Aripiprazol Sandoz 15 mg orodisperzibilne tablete  
Aripiprazol Sandoz 30 mg orodisperzibilne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Aripiprazol Sandoz 10 mg: Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg aripiprazola.  
Aripiprazol Sandoz 15 mg: Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg aripiprazola.  
Aripiprazol Sandoz 30 mg: Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 30 mg aripiprazola.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 10 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 90,30 mg laktoze (kot monohidrat) in 1,00 mg aspartama (E951).  
Ena 15 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 135,46 mg laktoze (kot monohidrat) in 1,50 mg aspartama (E951).  
Ena 30 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 270,90 mg laktoze (kot monohidrat) in 3,00 mg aspartama (E951).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Aripiprazol Sandoz 10 mg: okrogle, ploščate roza tablete, z oznako '10' na eni strani in brez oznake na drugi strani ter premerom 8,0 mm ± 0,1 mm.  
Aripiprazol Sandoz 15 mg: okrogle, ploščate rumene tablete, z oznako '15' na eni strani in brez oznake na drugi strani ter premerom 9,0 mm ± 0,1 mm.  
Aripiprazol Sandoz 30 mg: okrogle, ploščate roza tablete, z oznako '30' na eni strani in brez oznake na drugi strani ter premerom 10,0 mm ± 0,1 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Aripiprazol Sandoz 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 Sandoz je indicirano za do 12 tedensko zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več (glejte poglavje 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

## Odmerjanje

### *Odrasli*

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

Zdravilo Aripiprazol Sandoz 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 Sandoz 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 monoterapijo ali v sklopu kombiniranega zdravljenja, se zdravljenje nadaljuje z istim odmerkom. O prilagoditvi dnevnega odmerka, 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 Sandoz je 10 mg/dan, ki se jemlje 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. 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz je 10 mg/dan, ki se jemlje enkrat na dan ne glede na obrok 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, 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 Sandoz 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 ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### *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).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Starejši*

Učinkovitost aripiprazola ni ugotovljena pri zdravljenju shizofrenije in bipolarni motnje 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 preneha uporabljati hkrati z aripiprazolom, je treba odmerek aripiprazola 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 Sandoz je namenjeno za peroralno uporabo.

Orodisperzibilno tableto mora bolnik položiti v usta na jezik, kjer hitro razpade v slini. Vzeti jo je mogoče s tekočino ali brez nje. Orodisperzibilno tableto je iz ust težko vzeti nedotaknjeno. Ker je orodisperzibilna tableta krhka, jo mora bolnik vzeti takoj, ko odpre pretisni omot. Druga možnost je, da tableto raztopi v vodi in popije nastalo suspenzijo.

Orodisperzibilne tablete lahko kot zamenjavo za tablete z aripiprazolom uporabljajo bolniki, ki tablete težko pogoltnejo (glejte tudi poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno 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. 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.

Izsledki epidemiološke raziskave niso pokazali povečanega tveganja za samomor pri odraslih bolnikih s shizofrenijo ali z bipolarno motnjo, ki so se zdravili z aripiprazolom v primerjavi z drugimi antipsihotiki. Pri mlajših bolnikih (starost pod 18 let) ni zadostnih pediatričnih podatkov za oceno tega tveganja, obstajajo pa dokazi, da tveganje za samomor tudi po prvih 4 tednih zdravljenja z atipičnimi psihotiki, vključno z aripiprazolom, še vedno obstaja.

### 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 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. Tako kot druge antipsihotike morate tudi aripiprazol 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 prejema aripiprazol, pojavijo znaki in simptomi zapoznele diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Takšni simptomi se lahko postopoma poslabšujejo 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 antipsihotičnimi zdravili. 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-fosfokinaza, 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 značilni za MNS ali ima nepojasnjeno zvišanje telesne temperature brez drugih kliničnih znakov MNS-a, je treba

ukiniti vse antipsihotične zdravilne učinkovine, 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 treh 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, prehodnem ishemičnem napadu), 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 psihoze, povezane 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 placebom niso ugotovili značilnih razlik v incidenci s hiperglikemijo povezanih 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 kateri koli 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

Kot pri ostalih zdravilih, se lahko tudi pri aripiprazolu 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. Pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol je bilo povečanje telesne mase poročano tudi v obdobju po prihodu zdravil z učinkovino aripiprazol na trg. 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 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 morate aripiprazol in druge antipsihotične učinkovine uporabljati previdno.

### Patološko hazardiranje

Po prihodu zdravil z učinkovino aripiprazol na trg so poročali o patološkem hazardiranju med bolniki, ki jim je bil predpisan aripiprazol, in sicer ne glede na to ali so ti bolniki že v preteklosti imeli težave s hazardiranjem ali ne. Tveganje je lahko večje pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli težave s patološkim hazardiranjem, zato je treba te bolnike skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.8).

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

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

Laktoza: Aripiprazol Sandoz orodisperzibilne tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Bolniki s fenilketonurijo: Aripiprazol Sandoz orodisperzibilne tablete vsebujejo aspartam (E951), ki je vir fenilalanina, ki je lahko škodljiv za bolnike s fenilketonurijo.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Aripiprazol deluje antagonistično na adrenergične receptorje  $\alpha_1$ , 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  $H_2$  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 odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati.

### *Kinidin in drugi 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 odmerke aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin in paroksetin, podobne učinke in 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 slabih presnavljalcih s CYP2D6 lahko sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 povzroči večjo koncentracijo aripiprazola v plazmi kot pri dobrih presnavljalcih 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 odmerke 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.

Po koncu uporabe zaviralca CYP2D6 ali CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zvečati na raven, kakršna je bila pred uvedbo sočasnega zdravljenja.

Med sočasno uporabo aripiprazola in šibkih zaviralcev CYP3A4 (npr. diltiazema ali escitaloprama) ali CYP2D6 je mogoče pričakovati zmerno zvišanje koncentracije aripiprazola.

#### *Karbamazepin in drugi induktorji CYP3A4*

Po sočasni uporabi karbamazepina, močnega induktorja CYP3A4, je bila geometrična sredina  $C_{\max}$  aripiprazola za 68 % nižja, AUC aripiprazola 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 odmerke aripiprazola podvojiti. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin in šentjanževka) podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zvečati. Po prenehanju uporabe močnih induktorjev CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zmanjšati na priporočeni odmerke.

#### *Valproat in litij*

Med sočasno uporabo aripiprazola z litijem ali valproatom se koncentracija aripiprazola ni klinično pomembno spremenila.

#### *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).

#### 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 dektrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ali CYP3A4 (dektrometorfan). 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.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ustrezni in dobro kontrolirani preskušani 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 spremljati.

##### Dojenje

Aripiprazol se izloča v materino mleko. Bolnicam je treba svetovati, naj ne dojijo, če jemljejo aripiprazol.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Tako kot velja za druge antipsihotike, je treba bolnike opozoriti, da morajo biti glede upravljanja nevarnih strojev, vključno z motornimi vozili, previdni, dokler niso zares prepričani, da aripiprazol nanje ne vpliva neugodno. Pri nekaterih pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo I se pogosteje pojavljata zaspanost in utrujenost (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.

##### Tabelarični pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki so se pojavili pogosteje ( $\geq 1/100$ ) kot pri placebo, ali pa so bili opredeljeni kot medicinsko pomembni neželeni učinki (\*).

Pogostnost, navedena spodaj, je definirana glede na sledečo dogovorjeno lestvico: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ).

|                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni endokrinega sistema:</b><br><i>Občasni:</i> hiperprolaktinemija                                                    |
| <b>Psihiatrične motnje</b><br><i>Pogosti:</i> nemir, nespečnost, anksioznost<br><i>Občasni:</i> depresija*, hiperseksualnost  |
| <b>Bolezni živčevja</b><br><i>Pogosti:</i> ekstrapiramidne motnje, akatizija, tremor, omotica, somnolenca, sedacija, glavobol |



|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Očesne bolezni</b><br><i>Pogosti:</i> zamegljen vid<br><i>Občasni:</i> diplopija                        |
| <b>Srčne bolezni</b><br><i>Občasni:</i> tahikardija*                                                       |
| <b>Žilne bolezni</b><br><i>Občasni:</i> ortostatska hipotenzija*                                           |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br><i>Občasni:</i> kolcanje                 |
| <b>Bolezni prebavil</b><br><i>Pogosti:</i> dispepsija, bruhanje, navzea, zaprtost, močnejše izločanje slin |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br><i>Pogosti:</i> utrujenost                       |

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *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 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 dovzetnih 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 za odobrene indikacije in v obdobju trženja aripiprazola so opazili povečanje in zmanjšanje serumskega prolaktina v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (glejte 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 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.

### Druge ugotovitve

Med neželenimi učinki, za katere je znano, da so povezani z antipsihotičnim zdravljenjem in so opisani tudi med zdravljenjem z aripiprazolom, so maligni nevroleptični sindrom, zapoznena diskinezija, konvulzije, cerebrovaskularni neželeni učinki in večja umrljivost pri starejših bolnikih z demenco, hiperglikemija in diabetes mellitus (glejte poglavje 4.4).

### 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 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 profil varnosti podoben profilu varnosti v kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem preskušanju.

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 največ 72 mesecev izpostavljeni aripiprazolu 5 do 30 mg, je bila pojavnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri ženskah ( $< 3$  ng/ml) 25,6 % in pri moških ( $< 2$  ng/ml) 45,0 %.

#### *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 (10-17 let) z bipolarno motnjo, 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 %.

### Izkušnje po prihodu zdravil z učinkovino aripiprazol na trg

V obdobju po prihodu zdravil z učinkovino aripiprazol na trg so bili opisani naslednji neželeni učinki. Pogostnost teh učinkov ni znana (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni imunskega sistema:                                    | alergijska reakcija (to je anafilaktična reakcija, angioedem, vključno z oteklino jezika, edemom jezika, edemom obraza, srbenjem ali urtikarijo)                                                                            |
| Bolezni endokrinega sistema:                                  | hiperglikemija, sladkorna bolezen, diabetična ketoacidoza, diabetična hiperosmolarna koma                                                                                                                                   |
| Presnovne in prehranske motnje:                               | povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, neješčnost, hiponatriemija                                                                                                                                                 |
| Psihiatrične motnje:                                          | agitacija, živčnost, patološko hazardiranje, agresija; poskus samomora, misli na samomor in samomor (glejte poglavje 4.4)                                                                                                   |
| Bolezni živčevja:                                             | motnje govora, nevroleptični maligni sindrom (NMS), generaliziran epileptični napad, serotoniniski sindrom                                                                                                                  |
| Srčne bolezni:                                                | podaljšanje intervala QT, ventrikularna aritmija, nenadna nepojasnjena smrt, zastoj srca, torsades de pointes, bradikardija                                                                                                 |
| Žilne bolezni:                                                | sinkopa, hipertenzija, venska trombembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo)                                                                                                                        |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:      | orofaringealni spazem, laringospazem, aspiracijska pljučnica                                                                                                                                                                |
| Bolezni prebavil:                                             | pankreatitis, disfagija, bolečine v trebuhu, bolečine v želodcu, driska                                                                                                                                                     |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:                        | odpoved jeter, zlatenica, hepatitis, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze (ALT), zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze (AST), zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze (GGT), zvišana vrednost alkalne-fosfataze |
| Bolezni kože in podkožja:                                     | izpuščaj, fotosenzibilnostna 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: | sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)                                                                                                                                                          |
| Motnje reprodukcije in dojk:                                  | priapizem                                                                                                                                                                                                                   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:              | motnje uravnavanja telesne temperature (npr. hipotermija, pireksija), bolečine v prsih, periferni edemi                                                                                                                     |
| Preiskave:                                                    | zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze, zvišana vrednost glukoze v krvi, nihanje vrednosti glukoze v krvi, zvišana vrednost glikozilirane hemoglobina                                                                         |

#### 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 obdobju postmarketinških izkušenj so ugotovili naključno ali namerno preveliko odmerjanje aripiprazola samega pri odraslih bolnikih z ocenjenimi odmerki do 1260 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: 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 serotoninjskih receptorjih  $5HT_{1a}$  ter antagonizma na serotoninjskih receptorjih  $5HT_{2a}$ . 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<sub>2</sub> in D<sub>3</sub> in za serotoninske receptorje 5HT<sub>1a</sub> in 5HT<sub>2a</sub> ter zmerno afiniteto za dopaminske receptorje D<sub>4</sub>, serotoninske receptorje 5HT<sub>2c</sub> in 5HT<sub>7</sub>, adrenergične receptorje alfa-1 in histaminske receptorje H<sub>1</sub>. 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-tedenska uporaba odmerkov od 0,5 do 30 mg aripiprazola enkrat na dan pri zdravih preiskovancih povzročila od odmerka odvisno zmanjšanje vezave <sup>11</sup>C-rakloprida, liganda receptorjev D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, v nucleusu caudatusu in putamnu.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Shizofrenija*

V treh kratkotrajnih (4- do 6-tedenskih) s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 1228 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 sekundarne končne točke, 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; primarna končna točka je bilo 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 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 visoke gostote (HDL) in lipoproteinov nizke gostote (LDL).

-Vrednosti skupnega holesterola: pojavnost sprememb v vrednosti od normalnih (< 5,18 mmol/l) do visokih (≥ 6,22 mmol/l) je bila 2,5 % za aripiprazol in 2,8 % za placebo. Srednja sprememba od izhodiščnih vrednosti je znašala -0,15 mmol/l (95 % interval zaupanja: -0,182; -0,115) za aripiprazol in -0,11 mmol/l (95 % interval zaupanja: -0,148; -0,066) za placebo.

-Vrednosti trigliceridov na tešče: pojavnost sprememb v vrednosti od normalnih (< 1,69 mmol/l) do visokih (≥ 2,26 mmol/l) je bila 7,4 % za aripiprazol in 7,0 % za placebo. Srednja sprememba od izhodiščnih vrednosti je znašala -0,11 mmol/l (95 % interval zaupanja: -0,182; -0,046) za aripiprazol in -0,07 mmol/l (95 % interval zaupanja: -0,148; 0,007) za placebo.

-Vrednosti HDL: pojavnost sprememb v vrednosti od normalnih ( $\geq 1,04$  mmol/l) do nizkih ( $< 1,04$  mmol/l) je bila 11,4 % za aripiprazol in 12,5 % za placebo. Srednja sprememba od izhodiščnih vrednosti je znašala -0,03 mmol/l (95 % interval zaupanja: -0,046; -0,017) za aripiprazol in -0,04 mmol/l (95 % interval zaupanja: -0,056; -0,022) za placebo.

-Vrednosti LDL na tešče: pojavnost sprememb v vrednosti od normalnih ( $< 2,59$  mmol/l) do visokih ( $\geq 4,14$  mmol/l) je bila 0,6 % za aripiprazol in 0,7 % za placebo. Srednja sprememba od izhodiščnih vrednosti je znašala -0,09 mmol/l (95 % interval zaupanja: -0,139; -0,047) za aripiprazol in -0,06 mmol/l (95 % interval zaupanja: -0,116; -0,012) za placebo.

### *Prolaktin*

V vseh preskušanjih 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, ki je prejela placebo (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 %, pri skupini, ki je prejela placebo, pa 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 se je pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I 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 in s hitrim cikličnim potekom ali brez.

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 zdravilno 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 manije 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 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 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 bipolarni 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 manijo.

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 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 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 predstavljajo 74 % vseh vključenih bolnikov, se je učinek ohranil ves čas 26-tedenskega odprtega podaljšane preskušanja.

#### *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  $\geq 20$  po lestvici Y-MRS. Izmed bolnikov, ki so bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti, je imelo 139 bolnikov sočasno tudi diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (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 post-hoc 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.

### **Preglednica 1: Povprečno izboljšanje od izhodiščnega rezultata YMRS glede na sočasno psihiatrično obolenje**

| <b>Sočasno psihiatrično obolenje</b> | <b>4. teden</b> | <b>12. teden</b> | <b>ADHD</b>                   | <b>4. teden</b> | <b>12. teden</b> |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|
| Aripiprazol 10 mg<br>(n = 48)        | 14,9            | 15,1             | Aripiprazol 10 mg<br>(n = 44) | 15,2            | 15,6             |

|                                                       |          |           |                               |          |           |
|-------------------------------------------------------|----------|-----------|-------------------------------|----------|-----------|
| Aripiprazol 30 mg<br>(n = 51)                         | 16,7     | 16,9      | Aripiprazol 30 mg<br>(n = 48) | 15,9     | 16,7      |
| Placebo (n = 52) <sup>a</sup>                         | 7,0      | 8,2       | Placebo (n = 47) <sup>b</sup> | 6,3      | 7,0       |
| <b>Brez sočasnega<br/>psihiatričnega<br/>obolenja</b> | 4. teden | 12. teden | <b>Brez ADHD</b>              | 4. teden | 12. teden |
| Aripiprazol 10 mg<br>(n = 27)                         | 12,8     | 15,9      | Aripiprazol 10 mg<br>(n = 37) | 12,7     | 15,7      |
| Aripiprazol 30 mg<br>(n = 25)                         | 15,3     | 14,7      | Aripiprazol 30 mg<br>(n = 30) | 14,6     | 13,4      |
| Placebo (n = 18)                                      | 9,4      | 9,7       | Placebo (n = 25)              | 9,9      | 10,0      |

<sup>a</sup> n = 51 v 4. tednu<sup>b</sup> n = 46 v 4. tednu

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 aripiprazola 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 aripiprazol 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 aripiprazolom pogostnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri deklicah (< 3 ng/ml) 27/46 (58,7 %), pri dečkih (< 2 ng/ml) pa 258/298 (86,6 %). 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 13-26 tednih stabilizacije na aripiprazolu (2-15 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 po 16 tednih 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. tedna) 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 Tourettovo motnjo (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 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 aripiprazola je bilo 8. teden vidno izboljšanje s spremembo od izhodiščne vrednosti rezultata TTS-YGTSS 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 aripiprazola pri pediatrični populaciji s Tourettovo motnjo (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 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. 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

Orodisperzibilne tablete aripiprazola so bioekvivalentne tabletam aripiprazola. Absorbirajo se podobno hitro in v podobni meri. Orodisperzibilne tablete aripiprazola je mogoče uporabiti kot zamenjavo za tablete aripiprazola.

### 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 široko 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 več kot 99 % vezana 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 dobrih presnavljalcih s CYP2D6 je srednji razpolovni čas izločanja aripiprazola približno 75 ur, pri slabih presnavljalcih 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 [<sup>14</sup>C], 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 raziskava ni pokazala, da bi kajenje povzročalo klinično pomembne učinke na farmakokinetiko aripiprazola.

#### *Rasa*

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

#### *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*

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 aripiprazola in dehidroaripiprazola. 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 o varnosti na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, toksičnega 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 do 60 mg/kg/dan (od 3- do 10-krat na 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.

Dodaten izsledek je bila holecistiaza zaradi precipitacije sulfatnih konjugatov hidroksi presnovkov aripiprazola v žolču opic po ponavljajočem peroralnem 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/m<sup>2</sup>). Vendar je bila koncentracija sulfatnih konjugatov hidroksiaripiprazola 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 aripiprazola 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 aripiprazol ni genotoksičen. V raziskavah reprodukcijskih toksičnih učinkov aripiprazol 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

Aripiprazol Sandoz 10 mg in 30 mg orodisperzibilne tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E460)

premreženi natrijev karmelozat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

aspartam (E951)

magnezijev stearat (E470b)

rdeč železov oksid (E172)

aroma vanilije (vsebuje maltodekstrin, arabski gumi, propilenglikol, benzilalkohol, aroma vanilije)

Aripiprazol Sandoz 15 mg orodisperzibilne tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E460)

premreženi natrijev karmelozat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

aspartam (E951)

magnezijev stearat (E470b)

rumen železov oksid (E172)

aroma vanilije (vsebuje maltodekstrin, arabski gumi, propilenglikol, benzilalkohol, aroma vanilije)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Papir/PET/aluminij//PVC/aluminij/oPA (peelable) pretisni omot(i) v škatli, ki vsebuje 10, 14, 28, 30, 49, 56, 98 orodisperzibilnih tablet.

Papir/PET/aluminij//PVC/aluminij/oPA (peelable) pretisn(i) omot za enkratni odmerek v škatli, ki vsebuje 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 49x1, 56x1, 98x1 orodisperzibilnih 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**

Sandoz farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/16/02146/001-042

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14.04.2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20.09.2017