

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

- ▲ Aryzalera 5 mg tableta
- ▲ Aryzalera 10 mg tableta
- ▲ Aryzalera 15 mg tableta
- ▲ Aryzalera 30 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aryzalera 5 mg tableta

Svaka tableta sadrži 5 mg aripiprazola.

Aryzalera 10 mg tableta

Svaka tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

Aryzalera 15 mg tableta

Svaka tableta sadrži 15 mg aripiprazola.

Aryzalera 30 mg tableta

Svaka tableta sadrži 30 mg aripiprazola.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom:

Aryzalera 5 mg tableta

Svaka tableta sadrži 29,94 mg laktoze.

Aryzalera 10 mg tableta

Svaka tableta sadrži 60 mg laktoze.

Aryzalera 15 mg tableta

Svaka tableta sadrži 89,83 mg laktoze.

Aryzalera 30 mg tableta

Svaka tableta sadrži 180,01 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Aryzalera 5 mg tableta

Plave, okrugle tablete ukošenih rubova s mogućim tamnijim i svjetlijim mrljama (promjer: 5 mm, debljina: 1,4-2,4 mm).

Aryzalera 10 mg tableta

Svijetlo ružičaste, pravokutne tablete s mogućim tamnijim i svjetlijim mrljama i urezanim A10 na jednoj strani (duljina: 8 mm, širina: 4,5 mm, debljina: 2,1-3,1 mm).

Aryzalera 15 mg tableta

Svijetlo žute do smečkasto žute, okrugle, blago bikonveksne tablete ukošenih rubova s mogućim tamnijim i svjetlijim mrljama i urezanim A15 na jednoj strani (promjer: 7,5 mm, debljina: 2,5-3,7 mm).

Aryzalera 30 mg tableta

Svijetlo ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete ukošenih rubova s mogućim tamnijim i svjetlijim mrljama i urezanim A30 na jednoj strani (promjer: 9 mm, debljina: 3,9-5,3 mm).

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aryzalera je indicirana za liječenje shizofrenije u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih.

Aryzalera je indicirana za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I i za prevenciju nove manične epizode u odraslih koji su imali pretežno manične epizode i čije su manične epizode dobro reagirale na liječenje aripiprazolom (vidjeti dio 5.1).

Aryzalera je indicirana za liječenje u trajanju do najviše 12 sedmica umjerenih do teških maničnih epizoda bipolarnog poremećaja tipa I adolescenata u dobi od 13 godina i starijih (vidjeti odjeljak 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza lijeka Aryzalera je 10 ili 15 mg/dan, uz dozu održavanja od 15 mg/dan koja se primjenjuje prema rasporedu jednom dnevno bez obzira na obroke.

Aryzalera je djelotvorna u rasponu doza od 10 do 30 mg/dan. Nije se pokazalo da dnevne doze više od 15 mg imaju bolju djelotvornost, iako pojedini bolesnici mogu imati koristi od više doze. Maksimalna dnevna doza ne smije premašiti 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: preporučena početna doza za lijek Aryzalera je 15 mg koja se primjenjuje u rasporedu jednom na dan bez obzira na obroke kao monoterapija ili kombinirana terapija (vidjeti dio 5.1). Neki bolesnici mogu imati koristi od više doze. Maksimalna dnevna doza ne smije premašiti 30 mg.

Prevencija relapsa maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I: za prevenciju relapsa maničnih epizoda u bolesnika koji su primali aripiprazol kao monoterapiju ili kombiniranu terapiju, nastavite terapiju istom dozom. Prilagođavanje dnevnog doziranja, uključujući smanjenje doze, mora se razmotriti na temelju kliničkog statusa.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih: preporučena doza Aryzalere je 10 mg/dan, a primjenjuje jedanput na dan, neovisno o obrocima. Liječenje bi trebalo započeti s dozom od 2 mg (primjenom oralnog rastvora 1 mg/ml) tokom prva dva dana, a zatim dozu titirati do 5 mg tokom sljedeća dva dana s ciljem postizanja preporučene dnevne doze od 10 mg. Po potrebi, doza se može dalje povećavati za po 5 mg, pri čemu se ne smije premašiti maksimalna dnevna doza od 30 mg (vidjeti dio 5.1.). Aryzalera je efikasan u rasponu doza od 10 mg do 30 mg/dan. Nije dokazana bolja efikasnost prilikom primjene doza viših od 10 mg na dan, mada pojedini pacijenti mogu imati koristi od primjene više doze.

Aryzalera se ne preporučuje za primjenu u pacijenata sa shizofrenijom mladih od 15 godina, zbog *nedovoljnih podataka o sigurnosti i efikasnosti (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).*

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I, u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih: preporučena doza Aryzalere je 10 mg/dan, a primjenjuje se jedanput na dan, neovisno o obrocima. Liječenje bi trebalo započeti s dozom od 2 mg (primjenom oralnog rastvora 1 mg/ml) tokom prva dva dana, a zatim dozu titirati do 5 mg tokom sljedeća dva dana s ciljem postizanja preporučene dnevne doze od 10 mg. Liječenje bi trebalo trajati samo onoliko koliko je potrebno da se simptomi stave pod kontrolu, a ne smije biti duže od 12 sedmica. Nije dokazana bolja efikasnost prilikom primjene doza viših od 10 mg na dan, dok je dnevna doza od 30 mg povezana sa znatno većom incidencijom značajnih neželjenih reakcija, uključujući i događaje povezane s ekstrapiramidalnim simptomima, somnolencijom, umor i povećanje tjelesne težine (vidjeti dio 4.8.). Stoga, doze veće od 10 mg/dan treba

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

primjenjivati samo u izuzetnim slučajevima i uz strogi klinički nadzor (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 5.1.). U mlađih pacijenata postoji povećan rizik od neželjenih događaja povezanih s aripiprazolom. Stoga se Aryzalera ne preporučuje za primjenu u pacijenata mlađih od 13 godina (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem: sigurnost i djelotvornost lijeka Aryzalera u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem: sigurnost i djelotvornost lijeka Aryzalera u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina još nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre nema dovoljno dostupnih podataka za davanje preporuka. U ovih bolesnika doziranju treba pristupiti oprezno. Međutim, maksimalna dnevna doza od 30 mg mora se oprezno primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Starije osobe

Djelotvornost lijeka Aryzalera u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja tipa I u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije utvrđena. Zbog veće osjetljivosti ove populacije, treba razmotriti nižu početnu dozu kada tako traže klinički faktori (vidjeti dio 4.4).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze za žene u odnosu na muškarce (vidjeti dio 5.2).

Pušenje

S obzirom na metabolički put aripiprazola, nije potrebna prilagodba doze za pušače (vidjeti dio 4.5).

Prilagodbe doze zbog interakcija

Prilikom istovremene primjene snažnih inhibitora CYP3A4 ili CYP2D6 s aripiprazolom, mora se smanjiti doza aripiprazola. Kada se inhibitor CYP3A4 ili CYP2D6 povuče iz kombinirane terapije, tada se mora povećati doza aripiprazola (vidjeti dio 4.5).

Prilikom istovremene primjene snažnih induktora CYP3A4 s aripiprazolom, doza aripiprazola mora se povećati. Kada se induktor CYP3A4 povuče iz kombinirane terapije, tada se mora smanjiti doza aripiprazola na preporučenu dozu (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Aryzalera tablete namijenjene su za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Tokom liječenja antipsihoticima, za poboljšanje bolesnikova kliničkog stanja može biti potrebno od nekoliko dana do nekoliko sedmica. Bolesnike se mora pažljivo pratiti tokom ovog razdoblja.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja sastavni je dio psihotičnih bolesti i poremećaja raspoloženja, a u nekim slučajevima zabilježena je rano nakon početka terapije ili prelaska na terapiju antipsihoticima,

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

uključujući liječenje aripiprazolom (vidjeti dio 4.8). Terapiju antipsihoticima treba popratiti i pažljivi nadzor visokorizičnih bolesnika.

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol se mora oprezno primjenjivati u bolesnika za koje se zna da imaju kardiovaskularnu bolest (anamnezu infarkta miokarda ili ishemijske bolesti srca, zatajenja srca ili poremećaja provodljivosti), cerebrovaskularnu bolest, stanja koja bi predisponirala bolesnike na hipotenziju (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivima) ili hipertenziju, uključujući akceleriranu ili malignu.

Kod primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često pokazuju stečene faktore rizika za VTE, moraju se identificirati svi mogući faktori rizika za VTE prije i tokom liječenja lijekom Aryzalera te poduzeti preventivne mjere.

Poremećaji provodljivosti

U kliničkim ispitivanjima aripiprazola, incidencija produženja QT intervala bila je usporediva s placebom. Kao i s drugim antipsihoticima, aripiprazol se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s obiteljskom anamnezom produženja QT intervala.

Tardivna diskinezija

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine ili kraće, manje često su zabilježene diskinezije uzrokovane liječenjem tokom liječenja aripiprazolom. Ako se znakovi i simptomi tardivne diskinezije pojave u bolesnika koji uzimaju lijek Aryzalera, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid primjene terapije. Ovi simptomi mogu se privremeno pogoršati ili čak nastati nakon prekida liječenja.

Ostali ekstrapiramidalni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripiprazola uočeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se pojave znakovi i simptomi drugih EPS-a u bolesnika koji uzimaju lijek Aryzalera, mora se razmotriti smanjenje doze i pažljiv klinički nadzor.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno fatalan kompleks simptoma povezan s primjenom antipsihotika. U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su rijetki slučajevi NMS-a tokom liječenja aripiprazolom. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, izmijenjen mentalni status i dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i kardijalna disritmija). Dodatni znakovi mogu uključivati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Međutim, povišena kreatin fosfokinaza i rabdomioliza, ne nužno u vezi s NMS-om, također su zabilježeni. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili bolesnik ima neobjašnjivo visoku vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti primjena svih antipsihotika, uključujući lijek Aryzalera.

Napad

U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su manje česti slučajevi napadaja tokom liječenja aripiprazolom. Stoga se aripiprazol mora oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju anamnezu poremećaja napadaja ili imaju stanja povezana s napadajima.

Stariji bolesnici s psihozom vezanom uz demenciju

Povećan mortalitet

U tri placebom kontrolirana ispitivanja (n= 938; srednja dob: 82,4 godine; raspon: 56-99 godina) aripiprazola u starijih bolesnika s psihozom povezanom s Alzheimerovom bolesti, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su povećan rizik pojave smrti u odnosu na one koji su primali placebo. Stopa smrti u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 3,5% u usporedbi s 1,7% u skupini koja je primala placebo. Iako su se slučajevi smrti razlikovali, većina smrtnih slučajeva po prirodi se doimala

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

kardiovaskularnima (npr. zastoj srca, iznenadna smrt) ili infektivnima (npr. pneumonija) (vidjeti dio 4.8).

Cerebrovaskularne nuspojave

U istim kliničkim ispitivanjima, cerebrovaskularne nuspojave (npr. moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući smrtnu slučajevu, zabilježene su u bolesnika (srednja dob: 84 godine; raspon: 78-88 godina). Sveukupno, 1,3% bolesnika liječenih aripiprazolom zabilježilo je cerebrovaskularne nuspojave u usporedbi s 0,6% bolesnika liječenih placebom u ovim kliničkim ispitivanjima. Ova razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od ovih ispitivanja, ispitivanju fiksne doze, postojala je značajna povezanost između odgovora na dozu za cerebrovaskularne nuspojave u bolesnika liječenih aripiprazolom (vidjeti dio 4.8).

Aryzalera nije namijenjena za liječenje psihoze vezane uz demenciju.

Hiperglikemija i dijabetes mellitus

Hiperglikemija, u nekim slučajevima izrazita i povezana s ketoacidozom ili hiperosmolarnom komom ili smrću, zabilježena je u bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol. Mogući predisponirajući faktori rizika za teške komplikacije uključuju pretilost i šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi. U kliničkim ispitivanjima s aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u stopama incidencije nuspojava povezanih s hiperglikemijom (uključujući šećernu bolest) ili u poremećenim laboratorijskim vrijednostima glikemije u usporedbi s placebom. Precizne procjene rizika za nuspojave povezane s hiperglikemijom u bolesnika liječenih aripiprazolom, kao i u bolesnika liječenih drugatipičnim antipsihoticima nisu dostupne, pa direktna usporedba nije moguća. Bolesnici liječeni bilo kojim antipsihotikom, uključujući lijek Aryzalera, moraju se pratiti na znakove i simptome hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnici sa šećernom bolešću ili s faktorima rizika pojave šećerne bolesti moraju se redovito pratiti na pogoršanje kontrole glukoze.

Preosjetljivost

Kao i ostali lijekovi, aripiprazol može uzrokovati reakcije preosjetljivosti obilježene simptomima alergije (vidjeti dio 4.8).

Porast tjelesne težine

Porast tjelesne težine uobičajen je u bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, zbog komorbiditeta, uzimanja antipsihotika za koje je poznato da uzrokuju porast tjelesne težine i loših životnih navika, što može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Nakon stavljanja aripiprazola u promet, u bolesnika kojima je on propisan zabilježen je porast tjelesne težine. U slučajevima porasta tjelesne težine obično se radi o bolesnicima sa značajnim faktorima rizika kao što su anamneza šećerne bolesti, poremećaja štitnjače ili adenoma hipofize. U kliničkim ispitivanjima nije dokazano da aripiprazol uzrokuje klinički značajan porast tjelesne težine (vidjeti dio 5.1).

U kliničkim ispitivanjima adolescenata s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 sedmice liječenja. Povećanje tjelesne težine treba pratiti u adolescentskih bolesnika s bipolarnom manijom. Ako je dobivanje na težini klinički značajno, potrebno je razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.8).

Disfagija

Poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija povezani su s liječenjem antipsihoticima, uključujući aripiprazol. U bolesnika s rizikom pojave aspiracijske pneumonije, aripiprazol kao i ostali antipsihotici, moraju se oprezno primjenjivati.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole impulsa

Bolesnici mogu osjetiti pojačane porive, osobito za kockanje, i nemogućnost kontrole tih poriva tokom uzimanja aripiprazola. Drugi prijavljeni porivi uključuju: povećane seksualne porive, kompulzivnu kupnju, prejedanje ili kompulzivno jedenje te druga impulzivna i kompulzivna ponašanja. Važno je da ljekari koji propisuju lijek pitaju bolesnike ili njihove skrbnike konkretno o razvoju novih ili povećanih poriva za kockom, seksualnih poriva, kompulzivnog kupovanja, prejedanja ili kompulzivnog jedenja ili

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

drugih poriva tokom liječenja aripiprazolom. Treba napomenuti da simptomi kontrole impulsa mogu biti povezani s osnovnim poremećajem; međutim, u nekim je slučajevima zabilježeno da su se porivi zaustavili kada je doza smanjena ili je lijek ukinut. Poremećaji kontrole impulsa mogu naštetiti bolesniku i drugima ako se ne prepoznaju. Razmislite o smanjenju doze ili prestanku uzimanja lijeka ako se kod bolesnika razvije takva potreba za vrijeme uzimanja aripiprazola (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s komorbiditetnim poremećajem nedostatka pažnje i hiperaktivnosti (ADHD)

Unatoč velikoj učestalosti komorbiditeta bipolarnog poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupna je vrlo ograničena količina podataka o sigurnosti istovremene primjene aripiprazola i stimulansa; stoga se mora biti iznimno na oprezu kada se ovi lijekovi istovremeno primjenjuju.

Padovi

Aripiprazol može izazvati somnolenciju, posturalnu hipotenziju, motoričku i osjetilnu nestabilnost, što može dovesti do pada. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s većim rizikom, a treba razmotriti i nižu početnu dozu (npr. stariji ili slabiji bolesnici) (vidjeti dio 4.2).

Aryzalera sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S obzirom na antagonizam prema α -1 adrenergičkim receptorima, aripiprazol može pojačati učinak pojedinih antihipertenzivnih lijekova.

S obzirom na primarne učinke aripiprazola na centralni nervni sistem (CNS), nužan je oprez pri uzimanju aripiprazola s alkoholom ili drugim lijekovima za liječenje poremećaja CNS kod kojih se neke nuspojave poput sedacije preklapaju (vidjeti dio 4.8).

Oprez je potreban ukoliko se aripiprazol primjenjuje istovremeno s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT intervala ili neravnotežu elektrolita.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na lijek Aryzalera

Blokator želučane kiseline, H₂ antagonist famotidin, smanjuje brzinu apsorpcije aripiprazola, no ovaj se učinak ne čini klinički značajnim.

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

Kinidin i drugi inhibitori CYP2D6

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, snažan inhibitor enzima CYP2D6 (kinidin) povećao je površinu ispod krivulje (AUC) aripiprazola za 107%, dok je maksimalna koncentracija (C_{max}) ostala nepromijenjena. AUC i C_{max} dehidro-aripiprazola, aktivnog metabolita, smanjene su, redom za 32% i za 47%. Kod istovremene primjene s kinidinom, doza lijeka Aryzalera mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze. Za ostale snažne inhibitore enzima CYP2D6, npr. fluoksetin i paroksetin, može se očekivati da imaju sličan učinak pa se doza mora adekvatno smanjiti.

Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, snažan inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povećao je AUC aripiprazola za 63%, a C_{max} za 37%. AUC dehidro-aripiprazola povećao se za 77%, a C_{max} dehidro-aripiprazola za 43%. U slabih CYP2D6 metabolizatora, istovremena primjena snažnih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim koncentracijama aripiprazola u plazmi u usporedbi s brzim metabolizatorima CYP2D6. Pri razmatranju istovremene primjene ketokonazola ili ostalih snažnih CYP3A4 inhibitora s lijekom Aryzalera, moguća korist treba nadjačati mogući rizik za bolesnika.

Pri istovremenoj primjeni ketokonazola i lijeka Aryzalera, doza lijeka Aryzalera mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze.

Za ostale snažne inhibitore CYP3A4, poput itrakonazola i inhibitora HIV proteaze, mogu se očekivati slični učinci, pa je potrebno dozu smanjiti na isti način (vidjeti dio 4.2).

Nakon prekida primjene CYP2D6 ili 3A4 inhibitora, doziranje lijeka Aryzalera mora se vratiti na razinu prije uvođenja istovremeno primijenjene terapije.

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Blagi porast koncentracija aripiprazola može se očekivati kod istovremene primjene slabih inhibitora CYP3A4 (npr. diltiazem ili escitalopram) ili CYP2D6.

Karbamazepin i drugi inhibitori CYP3A4

Nakon istovremene primjene karbamazepina, snažnog induktora CYP3A4, geometrijska srednja vrijednost C_{max} bila je za 68% manja, a AUC za 73% manja u usporedbi s primjenom samog aripiprazola (30 mg). Slično tome, za dehidro-aripiprazol geometrijska srednja vrijednost C_{max} bila je za 69% manja, a AUC za 71% manja nakon istovremene primjene s karbamazepinom u usporedbi s vrijednostima nakon primjene samog aripiprazola.

Pri istovremenoj primjeni lijeka Aryzalera i karbamazepina, dozu lijeka Aryzalera potrebno je udvostručiti. Može se očekivati da ostali snažni induktori CYP3A4 (kao rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin i gospina trava) imaju slične učinke i da se mora primjenjivati slično povećanje doze. Nakon prekida primjene snažnih induktora CYP3A4, doza lijeka Aryzalera mora se smanjiti na preporučenu.

Valproat i litij

Pri istovremenoj primjeni aripiprazola s valproatom ili litijem, nije bilo klinički značajne promjene u koncentracijama aripiprazola i stoga nije potrebno prilagođavanje doze kada se aripiprazol primjenjuje sa valproatom ili litijem.

Mogućnost utjecaja lijeka Aryzalera na ostale lijekove

U kliničkim ispitivanjima, doze aripiprazola od 10-30 mg/dan nisu imale značajnog utjecaja na metabolizam supstrata CYP2D6 (omjer deksstrometofan/3-metoksimorfinan), 2C9 (varfarin), 2C19 (omeprazol) te 3A4 (deksstrometofan). Osim toga, aripiprazol i dehidro-aripiprazol nisu *in vitro* pokazali potencijal za mijenjanje metabolizma posredovanog enzimom CYP1A2. Stoga se ne očekuje da bi aripiprazol uzrokovao klinički važne interakcije s lijekovima, koje su posredovane ovim enzimima.

Pri istovremenoj primjeni aripiprazola s valproatom, litijem ili lamotriginom, nije bilo klinički značajne promjene u koncentracijama valproata, litija ili lamotrigina.

Serotoninski sindrom

Slučajevi serotoninskog sindroma zabilježeni su u bolesnika koji uzimaju aripiprazol, a mogući znakovi i simptomi za ovo stanje mogu se pojaviti posebno u slučajevima istovremene primjene s drugim serotonergicima kao što su SSRI/SNRI ili s lijekovima za koje je poznato da povećavaju koncentracije aripiprazola (vidjeti dio 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih kliničkih ispitivanja s aripiprazolom u trudnica. Iako su zabilježene kongenitalne anomalije, uzročna povezanost s aripiprazolom nije bila utvrđena. Ispitivanja na životinjama nisu mogla isključiti moguću toksičnost za razvoj ploda (vidjeti dio 5.3). Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ukoliko ostanu trudne ili planiraju trudnoću tokom liječenja aripiprazolom. S obzirom na nedostatne informacije o sigurnosti primjene u ljudi i dvojbi proizašlih iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama, ovaj se lijek ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako očekivana korist za majku jasno opravdava moguću rizik za plod.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući aripiprazol) tokom zadnjeg tromjesečja trudnoće imaju rizik od nuspojava, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili apstinencijske simptome koji mogu biti različitog stupnja težine i različitog trajanja. Zabilježeni su razdražljivost, hipertoničnost, hipotonija, tremor, pospanost, respiratorni distres ili poremećaji hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko.

Mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja aripiprazolom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Plodnost

Aripiprazol nije smanjio plodnost na temelju podataka iz ispitivanja toksičnosti na reprodukciju.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ *Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).*

Aripiprazol ima blagi do umjereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama zbog potencijalnih učinaka na nervni i vidni sistem, poput sedacije, somnolencije, sinkopa, zamućenja vida, diplopije (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave u placebom kontroliranim ispitivanjima su akatizija i mučnina; svaka se pojavljuje u više od 3% bolesnika liječenih oralnim aripiprazolom.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava (ADR) povezanih s liječenjem aripiprazolom prikazana je u nastavku. Tablica se temelji na nuspojavama prijavljenim tokom kliničkih ispitivanja i / ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave navedene su prema organskim sustavima i učestalosti; vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $<1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rijetke ($\geq 1/10.000$ do $<1/1000$), vrlo rijetke ($<1/10.000$) i nepoznato (ne može se odrediti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Budući da su izvedene iz spontanih izvještaja, učestalost nuspojava prijavljenih tokom postmarketinške upotrebe ne može se utvrditi. Prema tome, učestalost ovih nuspojava označena je kao "nepoznata".

	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Nepoznato</u>
<u><i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i></u>			leukopenija neutropenija trombocitopenija
<u><i>Poremećaji limfnog sistema</i></u>			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otečeni jezik, edem jezika, edem lica, pruritus ili urtikarija)
<u><i>Endokrini poremećaji</i></u>		hiperprolaktinemija	dijabetička hiperosmolarna koma dijabetička ketoacidoza
<u><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></u>	diabetes mellitus	hiperglikemija	hiponatremija anoreksija
<u><i>Psihijatrijski poremećaji</i></u>	insomnia anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	pokušaj samoubojstva, samoubilačke ideje i dovršeno samoubojstvo (vidjeti dio 4.4) patološko kockanje poremećaji kontrole impulsa prejedanje kompulzivno kupovanje poriomanija agresija agitacija nervoza
<u><i>Poremećaji nervnog</i></u>	akatizija	tardivna diskinezija	neuroleptički maligni sindrom

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

<i>sistema</i>	ekstrapiramidalni poremećaj tremor glavobolja sedacija sommelencija vrtočlavica	distonija	(NMS) grand mal konvulzija serotoninski sindrom poremećaj govora
<i>Poremećaji oka</i>	zamagljen vid	diplopija fotofobija	okulogirična kriza
<i>Srčani poremećaji</i>		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt Torsades de pointes ventrikularne aritmije srčani zastoj bradikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i trombozu dubokih vena) hipertenzija sinkopa
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		štucanje	aspiracijska pneumonija laringospazam orofaringealni grč
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	zatvor dispepsija mučnina hipersekrecija sline povraćanje		pankreatitis disfagija proljev nelagoda u abdomenu nelagoda u želucu
<i>Poremećaji jetre žuči</i>			zatajenje jetre hepatitis žutica
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			osip fotosenzitivna reakcija alopecija hiperhidroza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			rabdomioliza mialgija ukočenost
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnih putova</i>			urinarna inkontinencija urinarna retencija
<i>Trudnoća, puerperij i perinatalna stanja</i>			neonatalni sindrom ustezanja lijeka (vidjeti dio 4.6)
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			prijapizam
<i>Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene</i>	Umor		poremećaj regulacije temperature (npr. hipotermija, pireksija) bol u prsima periferni edem
<i>Pretrage</i>			smanjenje tjelesne težine povećanje tjelesne težine povišena razina alanin-aminotransferaze (ALT) povišena razina aspartat aminotransferaze (AST) povišena razina gama glutamil

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

			transferaze (GGT) povišena razina alkalne fosfataze povišena razina glukoze u krvi povišena razina glikoziliranog hemoglobina fluktucija razine glukoze u krvi povišena razina kreatin fosfokinaze
--	--	--	---

Opis odabranih nuspojava

Odrasli

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

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

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

Akatizija

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

Distonija

Učinak klase - simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije mišićnih skupina, mogu se pojaviti u osjetljivih pojedinaca tokom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju: grčeve mišića vrata koji se ponekad razviju do stezanja grla, otežanog gutanja, otežanog disanja i/ili protruzije jezika. Ovi se simptomi mogu pojaviti pri niskim dozama, no javljaju se češće, teži su i jači uz primjenu viših doza antipsihotika prve generacije. Povećani rizik pojave akutne distonije uočen je u muškaraca i u mlađim dobnim skupinama.

Prolaktin

U kliničkim ispitivanjima za odobrene indikacije i nakon stavljanja lijeka u promet, uočen je i porast i smanjenje serumskog prolaktina u usporedbi s početnim vrijednostima s aripiprazolom (dio 5.1).

Laboratorijski parametri

Usporedbe između aripiprazola i placeba u omjerima kod pacijenata koji su doživjeli potencijalno klinički značajne promjene u rutinskim laboratorijskim i lipidnim parametrima (vidjeti dio 5.1) nisu pokazale medicinski značajne razlike. Povišenja CPK (kreatin fosfokinaze), uglavnom prolazna i asimptomatska, zabilježena su u 3,5% bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 2,0% bolesnika koji su primali placebo.

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih

U kratkotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem su učestvovala 302 adolescenta (dob: 13-17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta neželjenih reakcija bile su slične onima u odraslih, osim što su sljedeće reakcije prijavljivane češće u adolescenata koji su primali aripiprazol nego u odraslih koji su primali aripiprazol (i češće nego uz placebo): somnolencija/sedacija i ekstrapiramidalni poremećaj bili su prijavljivani veoma često ($\geq 1/10$), dok su suha usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija bili prijavljivani često ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Sigurnosni profil u 26-sedmičnom

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

otvorenom produženom ispitivanja bio je sličan sigurnosnom profilu uočenom u kratkotrajnom, placebo kontroliranim ispitivanju.

Sigurnosni profil ispitivan u dugotrajnoj, dvostruko-slijepoj placebo kontroliranoj studiji također je bio sličan, osim što su sljedeće reakcije prijavljivane češće nego u pedijatrijskih pacijenata koji su primali placebo: smanjenja tjelesna težina, povećan inzulin u krvi, aritmija i leukopenija bili su prijavljivani često ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

U ispitivanoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (dob: 13-17 godina), koji su primali lijek u trajanju do 2 godine, incidenca niskog serumskog prolaktina u djevojaka (< 3 ng/ml) bila je 29,5%, a u mladića (< 2 ng/ml) 48,3%. U populaciji adolescenata (dob: 13-17 godina) sa shizofrenijom, izloženih aripiprazolu u dozi od 5 do 30 mg i u trajanju do 72 mjeseca, incidenca niskog serumskog prolaktina u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 25,6%, a u mladića (< 2 ng/ml) 45,0%.

Tokom dva dugotrajna ispitivanja adolescenata (dob: 13-17 godina) sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem, koji su bili liječeni s aripiprazolom, incidenca niskog serumskog prolaktina u djevojaka (< 3 ng/ml) i mladića (< 2 ng/ml) iznosila je 37,0%, odnosno 59,4%.

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

Učestalost i vrsta neželjenih djelovanja u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I, bile su slične onima u odraslih, osim za sljedeće reakcije: veoma često ($\geq 1/10$) - somnolencija (23,0%), ekstrapiramidalni poremećaj (18,4%), akatizija (16,0%) i umor (11,8%); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) - bol u gornjem dijelu abdomena, ubrzan srčani ritam, povećana tjelesna težina, povećan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sljedeća neželjena djelovanja bila su u mogućoj povezanosti s dozom: ekstrapiramidalni poremećaj (incidenca je bila 9,1% za dozu od 10 mg, 28,8% za dozu od 30 mg i 1,7% za placebo) i akatizija (incidenca je bila 12,1% za dozu od 10 mg, 20,3% za dozu od 30 mg i 1,7% za placebo).

Srednje promjene tjelesne težine u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I, iznosile su 2,4 kg za aripiprazol i 0,2 kg za placebo u 12. sedmici, odnosno 5,8 kg za aripiprazol i 2,3 kg za placebo u 30. sedmici.

U pedijatrijskoj populaciji, somnolencija i umor češće su primijećivani u pacijenata s bipolarnim poremećajem, nego u pacijenata sa shizofrenijom.

U pedijatrijskoj populaciji s bipolarnim poremećajem (dob: 10-17 godina) koja je lijeku bila izložena tokom najviše 30 sedmica, incidenca niskih nivoa serumskog prolaktina iznosila je 28,0% u djevojčica (< 3 ng/ml), a 53,3% u dječaka (< 2 ng/ml).

Poremećaji patološkog kockanja i drugih kontrola impulsa

Patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivno kupovanje i prejedanje ili kompulzivno jedenje mogu se pojaviti u bolesnika liječenih aripiprazolom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

U kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet, slučajno ili namjerno akutno predoziranje

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

samim aripiprazolom bez smrtnog ishoda zabilježeno je u odraslih bolesnika uz primjenu doza do 1260 mg. Uočeni potencijalno značajni klinički znakovi i simptomi uključivali su letargiju, povišeni krvni pritisak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i proljev. Osim toga, zabilježena su slučajna predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) u djece, bez smrtnog ishoda. Potencijalno ozbiljni klinički znakovi i simptomi uključivali su somnolenciju, prolazni gubitak svijesti i ekstrapiramidalne simptome.

Liječenje predoziranja

Predoziiranje se mora liječiti suportivnom terapijom, održavanjem prohodnih dišnih putova, oksigenacijom i ventilacijom, te liječenjem simptoma. Mora se razmotriti mogućnost da je u predoziiranje uključeno više lijekova. Zbog toga se mora odmah započeti kardiovaskularni nadzor, uključujući kontinuirani elektrokardiografski nadzor kako bi se otkrile moguće aritmije. Nakon svakog potvrđenog ili suspektnog predoziranja aripiprazolom, pažljivi medicinski nadzor i praćenje moraju se nastaviti sve do oporavka bolesnika.

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

Hemodijaliza

Iako nema podataka o utjecaju hemodijalize na liječenje predoziranja aripiprazolom, nije za očekivati da bi hemodijaliza bila korisna u liječenju predoziranja budući da se aripiprazol u najvećoj mjeri veže na bjelančevine plazme.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, ostali antipsihotici; ATK oznaka: N05AX12.

Mehanizam djelovanja

Pretpostavlja se da je djelotvornost aripiprazola u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja tipa I posredovana putem kombinacije djelomičnog agonizma na dopaminskim D2 i serotoninskim 5HT1a receptorima, te antagonizma serotoninskih 5HT2a receptora. Aripiprazol je pokazao osobine antagonista na životinjskim modelima dopaminergične hiperaktivnosti te osobine agonista na životinjskim modelima dopaminergične hipoaktivnosti. Aripiprazol je pokazao visoki afinitet vezanja *in vitro* za dopaminske D2 i D3, serotoninske 5HT1a i 5HT2a receptore te umjereni afinitet za dopaminske D4, serotoninske 5HT2c i 5HT7, alfa-1 adrenergične i histaminske H1 receptore. Aripiprazol je također pokazao umjereni afinitet vezanja na mjesta ponovne pohrane serotonina, te zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima, koji nisu dopaminski i serotoninski podtipovi, može objasniti neke od drugih kliničkih učinaka aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 do 30 mg primijenjene jedanput na dan tokom dvije sedmice zdravim ispitanicima, proizvele su o dozi ovisnu redukciju u vezanju ¹¹C-rakloprida, liganda D2/D3 receptora, na nucleus caudatus i putamen, što je otkriveno pozitronskom emisijskom tomografijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Shizofrenija

U tri kratkotrajna (4-6 sedmice) placebom kontrolirana ispitivanja koja su uključivala 1228 odrasla bolesnika sa shizofrenijom s pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem simptoma psihoze u usporedbi s placebom.

Aryzalera je djelotvorna u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane terapije u odraslih bolesnika s početnim odgovorom na liječenje. U haloperidolom kontroliranom kliničkom ispitivanju, udio bolesnika koji su zadržali odgovor na lijek nakon 52 sedmice bio je sličan u obje skupine (aripiprazol 77%, a haloperidol 73%). Sveukupna stopa završetka ispitivanja bila je značajno viša u bolesnika na aripiprazolu (43%) nego na haloperidolu (30%). Stvarni rezultati na ljestvicama

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

ocjenjivanja koji su korišteni kao sekundarni ishodi, uključujući PANSS i Montgomery-Asberg ljestvicu za procjenjivanje depresije, pokazali su značajna poboljšanja u odnosu na haloperidol.

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 26 sedmica u stabiliziranih bolesnika s kroničnom shizofrenijom, aripiprazol je postigao značajno veće smanjenje stope relapsa: 34% relapsa u skupini liječenoj aripiprazolom, a 57% relapsa u skupini liječenoj placebom.

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim ispitivanjima nije dokazano da aripiprazol potiče klinički značajno povećanje tjelesne težine. U 26-sedmičnom olanzapinom-kontroliranom dvostruko slijepom multinacionalnom ispitivanju shizofrenije koje je uključivalo 314 odraslih bolesnika s primarnim ciljnim ishodom povećanja tjelesne težine, značajno je manji broj bolesnika imao barem 7%-tno povećanje tjelesne težine od početne vrijednosti (tj. barem 5,6 kg na prosječnu početnu težinu od ~80,5 kg) uz terapiju aripiprazolom (N=18, ili 13% procjenjivih bolesnika), u usporedbi s olanzapinom (N=45, ili 33% procjenjivih bolesnika).

Lipidni parametri

U združenoj analizi na lipidnim parametrima iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih, nije dokazano da aripiprazol uzrokuje klinički značajne promjene razina ukupnog holesterola, triglicerida, HDL i LDL holesterola.

Prolaktin

Razine prolaktina procjenjivane su u svim ispitivanjima kod svih doza aripiprazola (n = 28.242). Učestalost hiperprolaktinemije ili povećanog serumskog prolaktina u bolesnika liječenih aripiprazolom (0,3%) bila je slična onoj kod placeba (0,2%). Za bolesnike koji su primali aripiprazol, medijan vremena do pojave bio je 42 dana, a medijan trajanja 34 dana.

Učestalost hipoprolaktinemije ili smanjenja serumskog prolaktina u bolesnika liječenih aripiprazolom iznosila je 0,4%, u usporedbi s 0,02% u bolesnika liječenih placebom. U bolesnika koji su primali aripiprazol, medijan vremena do pojave bio je 30 dana, a medijan trajanja 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I

U dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja u trajanju od tri sedmice, monoterapijom fleksibilnom dozom aripiprazola, koja su uključivala bolesnike s maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je pokazao superiornu djelotvornost s ozbirom na placebo u smanjivanju simptoma manije tokom 3 sedmice. Ova su ispitivanja uključivala bolesnike sa ili bez psihotičnih obilježja te sa ili bez brzog cikličnog tijeka.

U jednom trosedmičnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, monoterapijom fiksnom dozom aripiprazola, koje je uključivalo bolesnike s maničnim ili mješovitim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol nije pokazao bolju djelotvornost od placeba.

U dva 12-sedmična ispitivanja s placebo-kontrolom i kontroliranom aktivnom monoterapijom, u bolesnika s maničnom ili mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, sa ili bez psihotičnih obilježja, aripiprazol je pokazao bolju djelotvornost od placeba u trećoj sedmici, kao i učinak održavanja usporediv s litijem ili haloperidolom u dvanaestoj sedmici. Također, udio bolesnika na terapiji aripiprazolom s remisijom simptoma manije bio je usporediv s litijem ili haloperidolom u dvanaestoj sedmici.

U 6-sedmičnom placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo bolesnike s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, sa ili bez psihotičnih obilježja, koji djelomično nisu reagirali na dvosedmičnu monoterapiju litijem ili valproatom uz postignute terapijske serumske razine, dodavanje aripiprazola kao adjuktivne terapije rezultiralo je boljom djelotvornošću u smanjenju maničnih simptoma u usporedbi s monoterapijom litijem ili valproatom.

U 26-sedmičnom placebom kontroliranom ispitivanju, koje se nastavilo 74-sedmičnim produžetkom, u maničnih bolesnika koji su postigli remisiju na aripiprazolu tokom faze stabilizacije koja je prethodila randomiziranju, aripiprazol se pokazao boljim u odnosu na placebo u sprječavanju bipolarnog relapsa, prije svega u sprječavanju povratka manije; međutim, nije se pokazao boljim od placeba u sprječavanju povratka depresije.

U 52-sedmičnom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, u bolesnika s trenutnom maničnom ili

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I koji su postigli održanu remisiju (Y-MRS i MADRS sveukupni rezultati ≤ 12) na aripiprazolu (10 mg/dan do 30 mg/dan) uz dodatak litija ili valproata tokom 12 uzastopnih sedmica, dodatni aripiprazol u usporedbi s dodatnim placeboom pokazao se boljim u odnosu na placebo sa 46% smanjenja rizika (omjer rizika 0,54) u sprječavanju bipolarnog relapsa, te 65% smanjenja rizika (omjer rizika 0,35%) u sprječavanju povratka u maniju, međutim, aripiprazol se nije pokazao boljim od placeba u sprječavanju povratka u depresiju. Dodatni aripiprazol pokazao se boljim od placeba u sekundarnim mjerama ishoda prema CGI-BP bodovanju za vrijednost težine bolesti (manija).

U ovom kliničkom ispitivanju, ispitivači su podijelili bolesnike u skupinu na otvorenoj monoterapiji litijem i u skupinu na monoterapiji valproatom, kako bi se utvrdilo djelomično odsustvo odgovora. Bolesnici su tokom minimalno 12 uzastopnih sedmica stabilizirani kombinacijom aripiprazola i istovjetnog stabilizatora raspoloženja.

Stabilizirani bolesnici zatim su randomizirani da bi nastavili terapiju istim stabilizatorom raspoloženja uz dvostruko slijepu primjenu aripiprazola ili placeba. U randomiziranoj fazi procjenjivane su četiri podskupine stabilizatora raspoloženja: aripiprazol + litij; aripiprazol + valproat; placebo + litij; placebo + valproat.

Kaplan-Maierove stope ponavljanja bilo koje epizode raspoloženja u adjunktivnoj terapijskoj skupini bile su sljedeće: 16% za aripiprazol + litij i 18% za aripiprazol + valproat, u usporedbi s 45% za placebo + litij i 19% za placebo + valproat.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata

U šestosedmičnom, placeboom kontroliranom ispitivanju u koje su bila uključena 302 adolescentna pacijenta sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) i uz prisutne pozitivne ili negativne simptome, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem psihotičnih simptoma, pri komparaciji s placeboom. U analizi podgrupe adolescentnih pacijenata u dobi od 15 do 17 godina, koji su činili 74% ukupne populacije uključene u ispitivanje, primijećeno je održanje efekta tokom 26-sedmičnog otvorenog produženog ispitivanja.

U 60- do 89-sedmičnom randomiziranom, dvostruko-slijepom, placeboom kontroliranom ispitivanju adolescentnih osoba (n=146; dob: 13-17 godina) sa shizofrenijom, postojala je statistički značajna razlika u stopi relapsa psihotičnih simptoma između grupe pacijenata koja je primala aripiprazol (19,39%) i placebo grupe (37,50%). U cjelokupnoj populaciji, tačka procjene omjera rizika (HR) (od eng. hazard ratio - HR) bila je 0,461 (95% interval pouzdanosti, 0,242 - 0,879). U analizama podgrupa, tačka procjene omjera rizika bila je 0,495 za osobe u dobi od 13 do 14 godina, u odnosu na 0,454 za osobe u dobi od 15 do 17 godina. Međutim, procjena HR-a za mlađu grupu pacijenata (dob: 13-14 godina) nije bila precizna, zbog manjeg broja osoba u toj grupi (aripiprazol, n=29; placebo, n=12), tako da interval pouzdanosti za tu procjenu (koji je u rasponu od 0,151 do 1,628) ne dopušta donošenje zaključaka o prisutnosti efekata liječenja. Nasuprot tome, 95%-ni interval pouzdanosti za HR u starijoj podgrupi (aripiprazol, n=69; placebo, n=36) iznosio je 0,242 do 0,879, (95% interval pouzdanosti), pa se u podgrupi starijih pacijenata mogao donijeti zaključak o efektu liječenja.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I, u djece i adolescenata

Aripiprazol je bio ispitivan u 30-sedmičnoj placeboom kontroliranoj studiji, u kojoj je učestvovalo 296 djece i adolescenata (dob: 10-17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterije za bipolarni poremećaj tipa I, s maničnim ili mješovitim epizodama, te sa ili bez psihotičnih karakteristika, a koji su na početku liječenja imali Y-MRS zbir bodova ≥ 20 . Među pacijentima uključenim u primarnu analizu efikasnosti, njih 139 je u tom trenutku imalo dijagnosticiran ADHD kao popratnu bolest.

Aripiprazol je bio superioran u odnosu na placebo kada je u pitanju promjena Y-MRS ukupnog zbira bodova nađena u 4. i 12. sedmici, u odnosu na početnu vrijednost. U *post-hoc* analizi, poboljšanje u odnosu na placebo bilo je izraženije u pacijenata s ADHD-om kao popratnom bolešću, nego u grupi pacijenata koja nije imala ADHD i u kojoj nije primijećena razlika u odnosu na placebo. Prevencija recidiva nije utvrđena.

Neželjeni događaji u povezanosti s liječenjem, a koji su se najčešće javljali u pacijenata koji su primali dozu od 30 mg bili su: ekstrapiramidalni poremećaj (28,3 %), somnolencija (27,3 %), glavobolja (23,2 %) i mučnina (14,1 %). Srednje povećanje tjelesne težine tokom 30-sedmičnog perioda terapije iznosilo je 2,9 kg, pri komparaciji s 0,98 kg u pacijenata koji su primali placebo.

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

Aripiprazol je ispitivan u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina u dva placeboom kontrolirana klinička

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

ispitivanja u trajanju od 8 sedmica [jedna fleksibilna doza (2-15 mg/dan) i jedna fiksna doza (5, 10 ili 15 mg/dan)], kao i u jednom 52-sedmičnom otvorenom kliničkom ispitivanju. Početna je doza u ovim kliničkim ispitivanjima bila 2 mg/dan, a nakon sedmica dana povećana je na 5 mg/dan, te je povećavana za po 5 mg/dan sedmično, sve do dostizanja ciljane doze. Preko 75% bolesnika bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je pokazao statistički značajnu bolju djelotvornost u odnosu na placebo, prema rezultatima na podljestvici Razdražljivosti ABC ljestvice (engl., Abberant Behavior Checklist). Međutim, klinička važnost ovih nalaza nije utvrđena. Sigurnosni profil uključivao je povećanje tjelesne težine i promjene razine prolaktina. Trajanje ispitivanja dugoročne sigurnosti bilo je ograničeno na 52 sedmice. U združenim kliničkim ispitivanjima, incidencija niske razine serumskog prolaktina u žena (<3 ng/ml) i muškaraca (<2 ng/ml) u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 27/46 (58,7%) u žena, a 258/298 (86,6%) u muškaraca. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, prosječno povećanje tjelesne težine iznosilo je 0,4 kg za placebo i 1,6 kg za aripiprazol.

Aripiprazol se također ispitivao u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju dugotrajnog održavanja. Nakon 13-26 sedmica stabilizacije na aripiprazolu (2-15 mg/dan) bolesnici sa stabilnim odgovorom održavani su na terapiji aripiprazolom ili su prebačeni na placebo daljnjih 16 sedmica. Kaplan-Meierove stope relapsa u 16. sedmici iznosile su 35% za aripiprazol i 52% za placebo; omjer rizika pojave relapsa unutar 16 sedmica (aripiprazol/placebo) iznosio je 0,57 (razlika koja nije od statističke važnosti). Prosječno dobivanje na tjelesnoj težini tokom faze stabilizacije (do 26 sedmica) na aripiprazolu bilo je 3,2 kg, a daljnje prosječno povećanje od 2,2 kg za aripiprazol u usporedbi s 0,6 kg za placebo uočeno je u drugoj fazi (16 sedmica) kliničkog ispitivanja. Ekstrapiramidalni simptomi uglavnom su zabilježeni tokom faze stabilizacije u 17% bolesnika, s tremorom prisutnim u 6,5% bolesnika.

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

Djelotvornost aripiprazola ispitivana je u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim poremećajem (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 sedmica koje je koristilo dizajn liječenja skupine fiksnim dozama temeljenim na tjelesnoj težini preko raspona doze od 5 mg/dan do 20 mg/dan i početne doze od 2 mg. Bolesnici su bili u dobi od 7 - 17 godina i imali su prosječnu početnu TTS vrijednost 30 (eng. Total Tic Score; TTS; ukupni broj tikova) na ljestvici Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS). Aripiprazol je pokazao poboljšanje kod TTS-YGTSS promjene od početne vrijednosti do 8. sedmica od 13,35, za skupinu koja je primala nisku dozu lijeka (5 mg ili 10 mg) i 16,94 u skupini koja je primala visoku dozu lijeka (10 mg ili 20 mg) u usporedbi s poboljšanjem od 7,09 u skupini koja je primala placebo.

Djelotvornost aripiprazola u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) također je procijenjena putem raspona fleksibilnih doza od 2 mg/dan do 20 mg/dan te putem početne doze od 2 mg, u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 10 sedmica provedenom u Južnoj Koreji. Bolesnici su bili u dobi od 6 - 18 godina i imali su prosječnu početnu vrijednost 29 na ljestvici TTS-YGTSS. Skupina koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje u promjeni od 14,97 na TTS-YGTSS ljestvici od početne vrijednosti do 10. sedmica u usporedbi s poboljšanjem od 9,62 u skupini liječenoj placebom.

U oba ova kratkotrajna klinička ispitivanja nije utvrđena klinička važnost nalaza djelotvornosti, s obzirom na opseg terapijskog učinka u usporedbi s velikim placebo učinkom i nejasnim učincima vezanim uz psiho-socijalno funkcioniranje. Nisu dostupni dugoročni podaci o djelotvornosti i sigurnosti aripiprazola u ovom promjenjivom poremećaju.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži aripiprazol u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju shizofrenije i u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

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

Distribucija

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Aripiprazol se opsežno raspodjeljuje u organizmu, uz prividni volumen distribucije od 4,9 l/kg, što upućuje na izrazitu ekstravaskularnu distribuciju. U terapijskim koncentracijama, aripiprazol i dehidro-aripiprazol su više od 99% vezani na serumske bjelancevine, prvenstveno na albumin.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Nakon oralne primjene jedne doze [14C]-označenog aripiprazola, otprilike 27% primljene radioaktivnosti bilo je detektirano u urinu, a otprilike 60% u fecesu. Manje od 1% nepromijenjenog aripiprazola bilo je izlučeno urinom, a otprilike 18% bilo je detektirano u fecesu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika aripiprazola i dehidro-aripiprazola u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina bila je slična kao u odraslih, nakon korekcije razlika u tjelesnoj težini.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe

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

Spol

Nema razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika, muškaraca i žena, niti su otkriveni uticaji spola u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika sa shizofrenijom.

Pušenje

Procjena populacijske farmakokinetike nije otkrila dokaze o klinički značajnim učincima pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

Rasa

Procjena populacijske farmakokinetike nije u farmakokinetici aripiprazola dokazala nikakve razlike povezane s rasom.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje jednokratnom dozom u ispitanika s različitim stupnjevima ciroze jetre (Child-Pugh stupnjevi A, B i C) nije otkrilo značajni utjecaj oštećenja jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidro-aripiprazola, no ispitivanje je uključilo svega tri bolesnika sa stupnjem C ciroze jetre, što je nedostavno za donošenje zaključaka o metaboličkom kapacitetu istih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Laktoza hidrat
 Celuloza, mikrokristalična (E460)
 Kukuruzni škrob
 Hidroksipropilceluloza (E463)
 Željezov oksid, crveni (E172) - samo u 10 mg i 30 mg tabletama
 Željezov oksid, žuti (E172) - samo u 15 mg tabletama
 Indigo karmin (E132) - samo u 5 mg tabletama
 Magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (OPA/Alu/PVC-Alu folija): 30 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

1.3.1	Aripiprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

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

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

DATUM I BROJ RJEŠENJA

Aryzalera 30 x 5 mg tableta: 04-07.3-2-8401/19 od 17.07.2020.
Aryzalera 30 x 10 mg tableta: 04-07.3-2-8402/19 od 17.07.2020.
Aryzalera 30 x 15 mg tableta: 04-07.3-2-8403/19 od 17.07.2020.
Aryzalera 30 x 30 mg tableta: 04-07.3-2-8404/19 od 17.07.2020.