

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
AZOLAR[®], 10 mg, tableta

▲
AZOLAR[®], 15 mg, tableta

▲
AZOLAR[®], 30 mg, tableta

INN: aripiprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AZOLAR, tableta, 10 mg

Jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 61,23 mg laktoza, monohidrata

AZOLAR, tableta, 15 mg

Jedna tableta sadrži 15 mg aripiprazola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 91,53mg laktoza, monohidrata

AZOLAR, tableta, 30 mg

Jedna tableta sadrži 30 mg aripiprazola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 183,69mg laktoza, monohidrata

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

AZOLAR, tableta, 10 mg

Tableta je pravougaona, bikonveksna, svetlo ružičaste boje sa podeonom linijom na jednoj strani, koja omogućava lomljenje tablete na dva dela, pri čemu se osigurava da svaka polovina tablete sadrži 5 mg

AZOLAR, tableta, 15 mg

Tableta je okrugla, ravna, svetlo žute boje.

AZOLAR, tableta, 30 mg

Tableta je okrugla, bikonveksna, svetlo ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Doziranje

Lek AZOLAR je indikovano u terapiji shizofrenije kod odraslih i adolescenata od 15 godina i starijih.

Lek AZOLAR je indikovano u terapiji umerenih do teških maničnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I kao i za prevenciju novih maničnih epizoda kod odraslih pacijenata sa pretežno maničnim epizodama, kod kojih su prethodne manične epizode reagovale na terapiju aripiprazolom (videti odeljak 5.1).

Lek AZOLAR je indikovano u terapiji umerenih do teških maničnih epizoda bipolarnog poremećaja tip I kod adolescenata uzrasta 13 godina i starijih, u trajanju do najduže 12 nedelja, (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli:

Shizofrenija: preporučena početna doza leka AZOLAR je 10 ili 15 mg/dan sa dozom održavanja od 15 mg/dan koja se primenjuje jednom dnevno nezavisno od obroka.

Lek AZOLAR je efikasan u rasponu doza od 10 do 30 mg/dan. Nije dokazano da su doze više od 15 mg dnevno efikasnije, mada neki pacijenti mogu imati korist od viših doza. Maksimalna dnevna doza ne sme biti viša od 30 mg.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja tip I: preporučena početna doza leka AZOLAR je 15 mg i primenjuje se jednom dnevno nezavisno od obroka u obliku monoterapije ili kombinovane terapije (videti odeljak 5.1). Neki pacijenti mogu imati korist od viših doza. Maksimalna dnevna doza ne sme biti viša od 30 mg.

Prevenција recidiva maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja tip I: za prevenciju recidiva maničnih epizoda kod pacijenata koji već uzimaju aripiprazol u obliku monoterapije ili kombinovane terapije, treba nastaviti terapiju u istoj dozi. Prilagođavanje dnevne doze, uključujući smanjenje doze, mora se razmotriti na osnovu kliničkog statusa pacijenta.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata uzrasta 15 godina i starijih: preporučena doza leka AZOLAR je 10 mg/dan primenjena jednom dnevno nezavisno od obroka. Terapija se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći oralni rastvor aripiprazola 1mg/mL) tokom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tokom naredna 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Po potrebi, doza se može dalje povećavati za po 5 mg, ali se ne sme prekoračiti maksimalna dnevna doza od 30 mg (videti odeljak 5.1).

Lek AZOLAR je efikasan u rasponu doza od 10 do 30 mg/dan. Nije se pokazalo da dnevne doze veće od 10 mg imaju veću efikasnost, mada pojedini pacijenti mogu imati korist od viših doza.

Lek AZOLAR ne treba primenjivati kod dece sa shizofrenijom mlađe od 15 godina, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja tipa I kod adolescenata uzrasta 13 i više godina: preporučena doza leka AZOLAR je 10 mg/dan primenjena kao pojedinačna doza nezavisno od obroka. Terapija se mora započeti dozom od 2 mg (npr. upotrebom oralnog rastvora aripiprazola 1mg/mL) tokom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tokom naredna 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg.

Terapija treba da traje samo onoliko koliko je neophodno da se simptomi stave pod kontrolu, a ne sme trajati duže od 12 nedelja. Nije dokazano da doze veće od 10 mg dnevno imaju veću efikasnost, a doza od 30 mg dnevno je udružena sa znatno većom incidencijom značajnih neželjenih dejstava, uključujući događaje povezane sa ekstrapiramidalnim simptomima, somnolenciju, umor i povećanje telesne mase (videti odeljak 4.8). Doze više od 10 mg/dan zato treba primenjivati samo u izuzetnim slučajevima i uz strog klinički nadzor (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Kod mlađih pacijenata postoji povećan rizik od pojave neželjenih dejstava koja su udružena sa primenom aripiprazola. Zato se lek AZOLAR ne preporučuje za upotrebu kod pacijenata mlađih od 13 godina (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Razdražljivost povezana sa autističnim poremećajem: efikasnost i bezbednost leka AZOLAR kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina još nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci navedeni su u odeljku 5.1, međutim ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem: bezbednost i efikasnost leka AZOLAR kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre: nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre. Dostupni podaci nisu dovoljni za izradu preporuka kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre. Kod tih pacijenata doziranje se mora pažljivo sprovesti. Međutim, maksimalna dnevna doza od 30 mg kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre mora se primenjivati s oprezom (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem bubrega: nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrega.

Stariji pacijenti: efikasnost leka AZOLAR u terapiji shizofrenije i bipolarnog poremećaja tipa I kod pacijenata starih 65 i više godina nije ustanovljena. Zbog veće osetljivosti ove populacije, potrebno je razmotriti primenu niže početne doze kad to zahtevaju klinički faktori (videti odeljak 4.4).

Pol: nije potrebno prilagođavati dozu kod žena u poređenju sa muškarcima (videti odeljak 5.2).

Pušenje: s obzirom na metablički put aripiprazola, nije potrebno prilagođavanje doze kod pušača. (videti odeljak 4.5).

Prilagođavanje doze u skladu sa interakcijama

Kada se istovremeno sa aripiprazolom primenjuju snažni inhibitori CYP3A4 ili CYP2D6, doza aripiprazola se mora smanjiti. Kada se prekine primena inhibitora enzima CYP3A4 ili CYP2D6 u sklopu kombinovane terapije, onda dozu aripiprazola treba povećati (videti odeljak 4.5).

Kad se istovremeno sa aripiprazolom primenjuju snažni induktori enzima CYP3A4, doza aripiprazola se mora povećati. Kad se prekida primena induktora enzima CYP3A4 u sklopu kombinovane terapije, onda se doza aripiprazola mora smanjiti na preporučenu dozu (videti odeljak 4.5).

Način primene leka

Lek AZOLAR, tableta, je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka AZOLAR (videti odeljak 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Može biti potrebno nekoliko dana do nekoliko nedelja terapije antipsihoticima pre nego što dođe do poboljšanja kliničkog stanja pacijenata. Tokom tog perioda, pacijenti moraju biti pod strogim nadzorom.

Rizik od suicida

Pojava suicidalnog ponašanja je karakteristična za psihotične bolesti i poremećaje raspoloženja i u nekim slučajevima je bila prijavljena rano nakon početka ili promene terapije antipsihoticima, uključujući terapiju aripiprazolom (videti odeljak 4.8).). Potreban je strogi nadzor pacijenata iz grupe sa visokim rizikom na antipsihotičnoj terapiji.

Rezultati jedne epidemiološke studije ukazali su da nema povećanog rizika od suicida pri primeni aripiprazola u poređenju sa drugim antipsihoticima kod odraslih pacijenata sa shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem. Nema dovoljno podataka kod pedijatrijskih pacijenata za procenu rizika kod mlađih pacijenata (mlađih od 18 godina), ali postoje dokazi koji pokazuju da rizik od suicida postoji i nakon prve 4 nedelje terapije atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol se mora primenjivati oprezno kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima (infarkt miokarda ili ishemijska bolest srca, srčana insuficijencija ili poremećaji sprovodljivosti u anamnezi), cerebrovaskularnim oboljenjima i stanjima koja mogu predisponirati razvoj hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i terapija antihipertenzivnim lekovima) ili hipertenzije, uključujući ubranu ili malignu hipertenziju.

Pri primeni antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). S obzirom na to da kod pacijenata koji se leče antipsihoticima često postoje stečeni faktori rizika za VTE, pre i tokom terapije lekom aripiprazol moraju se utvrditi svi mogući faktori rizika za VTE i preduzeti preventivne mere.

Produženje QT intervala

U kliničkim studijama aripiprazola, incidenca produženja QT intervala bila je komparabilna sa placebo. Kao i ostali antipsihotici, aripiprazol se mora koristiti oprezno kod pacijenata koji u porodičnoj istoriji imaju produženje QT intervala (Videti odeljak 4.8)

Tardivna diskinezija

U kliničkim studijama koje su trajale godinu dana ili kraće, urgentna diskinezija povezana sa terapijom je povremeno prijavljivana tokom terapije aripiprazolom. Ako se kod pacijenata na terapiji aripiprazolom pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, smanjenje doze ili prekid terapije se moraju razmotriti. Ti simptomi mogu vremenom da se pogoršaju ili se čak mogu pojaviti i nakon prekida terapije (videti odeljak 4.8).

Drugi ekstrapiramidalni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim studijama aripiprazola zabeleženi su akatizija i parkinsonizam. Ako se kod pacijenata koji uzimaju aripiprazol jave znaci i simptomi ekstrapiramidalnih simptoma, treba razmotriti smanjenje doze i pažljivo kliničko praćenje.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je kompleks potencijalno fatalnih simptoma udružen sa antipsihoticima. U kliničkim studijama su prijavljeni retki slučajevi NMS-a tokom terapije aripiprazolom. NMS se klinički manifestuje hiperpireksijom, rigiditetom mišića, promenama mentalnog statusa i znacima autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i srčana disritmija). Dodatni znaci mogu da uključuju povišenu vrednost kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. Međutim, bile su prijavljene i povišena kreatin fosfokinaza i rabdomioliza koje nisu obavezno bile udružene sa NMS-om. Ako pacijent razvije znake i simptome koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoku telesnu temperaturu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti uzimanje svih antipsihotika, uključujući aripiprazol.

Konvulzije

U kliničkim studijama su povremeno beleženi slučajevi konvulzija tokom terapije aripiprazolom. Zato se aripiprazol mora koristiti oprezno kod pacijenata koji u anamnezi imaju konvulzivni poremećaj ili stanja povezana sa konvulzijama (videti odeljak 4.8).

Stariji pacijenti sa psihozom povezanom sa demencijom:

Povećan mortalitet

U tri placebo-kontrolisane studije (n = 938; srednja starost: 82,4 godine; raspon: 56-99 godina) aripiprazola kod starijih pacijenata sa psihozom koja je bila udružena sa Alzheimerovom bolešću, pacijenti lečeni aripiprazolom imali su povećan rizik od smrti u odnosu na pacijente koji su primali placebo. Stopa smrtnosti kod pacijenata lečenih aripiprazolom bila je 3,5 % u poređenju sa 1,7 % kod grupe koja je primala placebo. Iako su uzroci smrti bili različiti, većina smrti je kako izgleda bila kardiovaskularne (npr. srčana insuficijencija, iznenadna smrt) ili infektivne (npr. zapaljenje pluća) prirode (videti odeljak 4.8).

Cerebrovaskularne neželjene reakcije:

U istim studijama, kod pacijenata (srednja starost: 84 godine; raspon: 78-88 godina) su prijavljene i cerebrovaskularne neželjene reakcije (npr. moždani udar, tranzitorni ishemijski atak) uključujući i smrtno slučajevne. Cerebrovaskularne neželjene reakcije su prijavljene kod ukupno 1,3 % pacijenata lečenih

aripiprazolom u poređenju sa 0,6 % pacijenata koji su u tim ispitivanjima primali placebo. Navedena razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednoj od tih studija – studiji fiksne doze – postojala je značajna povezanost između odgovora na dozu i cerebrovaskularnih neželjenih dejstava kod pacijenata lečenih aripiprazolom (videti odeljak 4.8).

Aripiprazol nije indikovano za lečenje psihoze povezane sa demencijom.

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, koja je u nekim slučajevima bila izrazita i udružena sa ketoacidozom, hiperosmolarnom komom ili smrću, bila je prijavljena kod pacijenata lečenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol. Faktori rizika koji mogu predisponirati pacijente za teške komplikacije uključuju gojaznost i porodičnu istoriju dijabetes mellitusa. U kliničkim studijama sa aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u stopama incidence neželjenih dejstava povezanih sa hiperglikemijom (uključujući dijabetes melitus) ni u abnormalnim laboratorijskim vrednostima glikemije u odnosu na placebo. Tačna procena rizika za neželjene reakcije povezane sa hiperglikemijom kod pacijenata lečenih aripiprazolom i drugim atipičnim antipsihoticima nije dostupna, da bi se omogućila direktna poređenja. Pacijenti lečeni bilo kojim antipsihoticima, uključujući aripiprazol, treba da budu pod nadzorom zbog moguće pojave znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijenti sa dijabetes melitusom ili rizičnim faktorima rizika za dijabetes melitus moraju se redovno kontrolisati zbog mogućeg pogoršanja regulacije glukoze (videti odeljak 4.8).

Preosetljivost

Kao i ostali lekovi, i aripiprazol može da izazove reakcije preosetljivosti, koje karakterišu alergijski simptomi (videti odeljak 4.8)

Povećanje telesne mase

Povećanje telesne mase se često viđa kod pacijenata sa shizofrenijom i bipolarnom manijom zbog komorbiditeta, upotrebe antipsihotika za koje se zna da izazivaju povećanje telesne mase i nezdravog načina života, a ono može da dovede do teških komplikacija. Povećanje telesne mase kod pacijenata kojima je propisan aripiprazol zabeleženo je tokom postmarketinškog perioda. Kad je prisutno, obično se beleži kod onih sa značajnim faktorima rizika kao što su ranije prisutni dijabetes melitus, poremećaji štitaste žlezde ili adenom hipofize. U kliničkim studijama nije pokazano da aripiprazol izaziva klinički značajno povećanje telesne mase kod odraslih osoba (videti odeljak 5.1). U kliničkim studijama kod adolescentnih pacijenata sa bipolarnom manijom, pokazalo se da je povećanje telesne mase udruženo sa uzimanjem terapije aripiprazolom duže od 4 nedelje. Povećanje telesne mase treba pratiti kod adolescentnih pacijenata sa bipolarnom manijom. Ako je povećanje telesne mase klinički značajno, treba razmotriti smanjenje doze (videti odeljak 4.8).

Disfagija

Dismotilitet jednjaka i aspiracija su udruženi sa terapijom antipsihoticima, uključujući terapiju aripiprazolom. Aripiprazol i druge aktivne supstance antipsihotika treba koristiti oprezno kod pacijenata izloženih riziku od aspiracione pneumonije.

Patološko kockanje

Postoje postmarketinški izveštaji o patološkom kockanju kod pacijenata kojima je bio propisan aripiprazol, nezavisno od toga da li su ti pacijenti i ranije imali problema sa kockanjem. Rizik može da bude povećan kod pacijenata koji su ranije imali problema sa patološkim kockanjem pa te pacijente treba pažljivo nadgledati (videti odeljak 4.8).

Laktoza

Tablete leka AZOLAR sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajima intolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukozno – galaktoznom malapsorpcijom ne smeju uzimati ovaj lek.

Pacijenti sa poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD) kao komorbiditetom

Uprkos visokoj učestalosti komorbiditeta bipolarnog poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupno je veoma malo podataka o bezbednosti istovremene primene aripiprazola i stimulansa; zato treba biti izuzetno oprezan pri istovremenoj primeni tih lekova.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Zbog antagonističkog delovanja na α_1 - adrenergičke receptore, aripiprazol može da pojača dejstvo određenih antihipertenzivnih lekova.

S obzirom na primarno dejstvo aripiprazola na CNS, treba biti oprezan kada se aripiprazol uzima u kombinaciji sa alkoholom ili drugim lekovima koji deluju na CNS i čija se neželjena reakcija, kao što je sedacija, preklapaju (videti odeljak 4.8).

Ako se aripiprazol primenjuje istovremeno sa lekovima za koje se zna da izazivaju produženje QT intervala ili disbalans elektrolita, treba biti oprezan

Potencijal drugih lekova da utiču na aripiprazol

Famotidin, blokator sekrecije želudačne kiseline i antagonist H_2 receptora, smanjuje stopu apsorpcije aripiprazola, ali to dejstvo se ne smatra klinički relevantnim. Aripiprazol se metaboliše preko više puteva, uključujući enzime CYP2D6 i CYP3A4, ali ne i enzime CYP1A. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze kod pušača.

Hinidin i drugi inhibitori CYP2D6

U jednoj kliničkoj studiji na zdravim ispitanicima, snažan inhibitor CYP2D6 (kinidin) povećao je površinu ispod krive (PIK) aripiprazola za 107 %, dok je maksimalna koncentracija (C_{max}) ostala nepromenjena. PIK dehidroaripiprazola, aktivnog metabolita, smanjio se za 32 %, a C_{max} za 47 %. Dozu aripiprazola treba smanjiti na otprilike polovinu propisane doze kada se primenjuje istovremeno sa kinidinom. Može se očekivati da drugi snažni inhibitori CYP2D6, kao što su fluoksetin i paroksetin imaju slična dejstva pa zato treba sprovesti slična smanjenja doze.

Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4

U jednoj kliničkoj studiji na zdravim ispitanicima, snažan inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povećao je PIK aripiprazola za 63 %, a C_{max} za 37 %. PIK dehidro-aripiprazola povećan je za 77 %, a C_{max} za 43 %. Kod sporih metabolizatora CYP2D6, istovremena upotreba snažnih inhibitora CYP3A4 može da dovede do viših koncentracija aripiprazola u plazmi u odnosu na one kod ekstenzivnih metabolizatora CYP2D6.

Kad se razmatra mogućnost istovremene primene ketokonazola ili drugih snažnih inhibitora CYP3A4 sa lekom aripiprazol, potencijalna korist treba da nadmašuje potencijalne rizike za pacijenta. Kad se aripiprazol primenjuje zajedno sa ketokonazolom, dozu leka aripiprazol treba smanjiti na otprilike polovinu propisane doze. Može se očekivati da drugi snažni inhibitori CYP3A4, kao što su itraconazol i inhibitori HIV proteaze imaju slična dejstva pa stoga treba sprovesti slična smanjenja doze.

Nakon prekida primene inhibitora CYP2D6 ili CYP3A4, dozu leka aripiprazol treba povećati na nivo koji je primenjivan pre započinjanja istovremene terapije.

Kad se slabi inhibitori CYP3A4 (npr. diltiazem ili escitalopram) ili CYP2D6 koriste istovremeno sa lekom aripiprazol, mogu se očekivati mala povećanja koncentracije aripiprazola.

Karbamazepin i drugi induktori CYP3A4

Nakon istovremene primene karbamazepina, snažnog induktora CYP3A4, geometrijski određena srednja vrednost C_{max} aripiprazola bila je manja za 68 %, a PIK za 73 % u poređenju sa onim kad je aripiprazol (30 mg) primenjivan kao monoterapija. Slično tome, geometrijski određena srednja vrednost C_{max} dehidro aripiprazola je nakon istovremene primene sa karbamazepinom bila manja za 69 %, a PIK za 71 % od onih nakon monoterapije aripiprazolom.

Dozu leka aripiprazol treba udvostručiti kad se uz aripiprazol istovremeno primenjuje karbamazepin. Slična dejstva mogu se očekivati i kod drugih snažnih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin i kantarion), pa zato treba sprovesti slična povećanja doza. Nakon prekida primene snažnih induktora CYP3A4, doza leka aripiprazol se mora smanjiti na preporučenu dozu.

Valproat i litijum

Kad su istovremeno sa aripiprazolom primenjivani valproat ili litijum, nije bilo klinički značajne promene u koncentracijama aripiprazola

Serotoninski sindrom:

Slučajevi serotoninskog sindroma su prijavljivani kod pacijenta koji su uzimali aripiprazol, a mogući znaci i simptomi ovog stanja se posebno mogu javiti u slučajevima istovremene primene sa drugim serotonergičkim lekovima, kao što su SSRI/SNRI, ili sa lekovima za koje se zna da povećavaju koncentraciju aripiprazola (videti odeljak 4.8).

Potencijal aripiprazola da utiče na druge lekove

U kliničkim studijama, doze aripiprazola od 10 do 30 mg/dan nisu imale značajniji uticaj na metabolizam supstrata CYP2D6 (odnos deksstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ni CYP3A4 (deksstrometorfan). Osim toga, aripiprazol i dehidro-aripiprazol in vitro nisu pokazali potencijal da menjaju metabolizam posredovan enzimom CYP1A2, pa stoga nije verovatno da će aripiprazol izazvati klinički važne interakcije sa drugim lekovima koji se metabolišu putem ovih enzima.

Kad je aripiprazol primenjivan istovremeno sa valproatom, litijumom ili lamotriginom, nije bilo klinički značajnih promena u koncentracijama valproata, litijuma ili lamotrigina

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatne ni dobro kontrolisane studije aripiprazola kod trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije, međutim, uzročno-posledična veza tih anomalija sa aripiprazolom nije mogla da se ustanovi. Studije na životinjama nisu mogle da isključe potencijalnu razvojnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Pacijentkinjama treba savetovati da obaveste svog lekara ukoliko tokom terapije aripiprazolom ostanu u drugom stanju ili planiraju trudnoću. Zbog nedovoljno informacija o bezbednosti primene kod ljudi i zabrinjavajućih rezultata studija reproduktivne toksičnosti kod životinja, ovaj lek ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ako očekivana korist za majku jasno opravdava potencijalni rizik za fetus.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući aripiprazol) tokom trećeg tromesečja trudnoće su nakon porođaja izložena riziku od neželjenih reakcija, uključujući ekstrapiramidalne i/ili apstinencijalne simptome, koji mogu da se razlikuju po težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress ili poremećaj hranjenja. Shodno tome, novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

Aripiprazol se izlučuje u humano mleko. Pacijentkinjama treba savetovati da ne doje ukoliko uzimaju aripiprazol.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kao i pri upotrebi drugih antipsihotika, pacijente treba upozoriti da ne rukuju mašinama i ne upravljaju vozilima sve dok ne budu sigurni da ne osećaju nikakvo štetno dejstvo aripiprazola. Kod nekih pedijatrijskih pacijenta sa bipolarnim poremećajem tip I zabeležena je povećana incidenca somnolencije i umora (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnih podataka

Najčešće prijavljena neželjena dejstva u placebo-kontrolisanim studijama su akatizija i mučnina, od kojih se svaka javlja kod više od 3% pacijenata lečenih oralnim aripiprazolom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sve neželjene reakcije na lek su navedene prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti; veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), veoma retko $< 1/10000$ i

nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Kod svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene po opadajućem stepenu ozbiljnosti .

Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih tokom postmarketinškog perioda se ne može utvrditi s obzirom na to da su one dobijene na osnovu spontaniz izveštaja. Shodno tome, učestalost ovih neželjenih događaja je kvalifikovana kao “nepoznato“.

	Često	Povremeno	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija neutropenija trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otok jezika, edem jezika, edem lica, svrab i urtikarija)
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija	dijabetesna hiperosmolarna koma dijabetesna ketoacidoza hiperglikemija
Poremećaji metabolizma i ishrane	dijabetes melitus	hiperglikemija	hiponatremija anoreksija smanjena telesna masa povećanje telesne mase
Psihijatrijski poremećaji	nesanica anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	pokušaj samoubistva suicidalne misli suicid patološko kockanje agresija agitacija nervoza
Poremećaji nervnog sistema	akatzija ekstrapiramidalni poremećaj tremor glavobolja sedacija somniaencija omaglica	tardivna diskinezija distonija	neuroleptički maligni sindrom (NMS) konvulzije tipa grand mal serotoninski sindrom poremećaj govora
Poremećaji oka	zamagljen vid	diplopija	
Kardiološki poremećaju		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt <i>torsades de pointes</i> produženje QT intervala ventrikularne aritmije srčani arest bradikardija
Vaskularni poremećaji		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) hipertenzija sinkopa

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		štucanje	aspiraciona pneumonija laringospazam orofaringealni spazam
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija dispepsija mučnina hipersekcija pljuvačke povraćanje		pankreatitis disfagija proliv osećaj nelagodnosti u abdomenu osećaj nelagodnosti u želucu
Hepatobilijarni poremećaji			insuficijencija jetre hepatitis žutica povišene vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) povišene vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) povišene vrednosti gama-glutamil transferaze (GGT) povišene vrednosti alkalne fosfataze
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip fotosenzitivna reakcija alopecija hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			rabdomioliza mialgija ukočenost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			urinarna inkontinencija retencija urina
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja			sindrom obustave kod novorođenčadi (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			prijapizam
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	umor		poremećaji regulacije telesne temperature (npr. hiponatremija, pireksija) bol u grudima periferni edem
Ispitivanja			povišena glukoza u krvi povišeni glikolizirani hemoglobin fluktuacija glukoze u krvi povišena vrednost kreatin fosfokinaze

Opis odabranih neželjenih reakcija

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

Shizofrenija: u jednoj dugoročnoj kontrolisanoj studiji u trajanju od 52 nedelje, pacijenti lečeni aripiprazolom imali su nižu ukupnu incidencu (25,8 %) EPS-a uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u poređenju sa onim pacijentima koji su lečeni haloperidolom (57,3 %). U dugoročnoj placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 26 nedelja, incidenca EPS-a bila je 19 % kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 13,1 % kod pacijenata koji su primali placebo. U drugoj dugoročnoj kontrolisanoj studiji od 26 nedelja, incidenca EPS-a bila je 14,8 % kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 15,1 % kod pacijenata lečenih olanzapinom.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja tip I - u kontrolisanoj studiji u trajanju od 12 nedelja, incidenca EPS-a bila je 23,5 % kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 53,3 % kod pacijenata lečenih haloperidolom. U drugoj studiji u trajanju od 12 nedelja, incidenca EPS-a bila je 26,6 % kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 17,6 % kod onih lečenih litijumom. U dugoročnoj fazi terapije održavanja u trajanju od 26 nedelja u sklopu jedne placebo- kontrolisane studije, incidenca EPS-a bila je 18,2 % kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 15,7 % kod pacijenata u placebo grupi.

Akatizija

U placebo- kontrolisanim studijama, incidenca akatizije kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem bila je 12,1 % kod aripiprazola i 3,2 % kod placeba. Kod pacijenata sa shizofrenijom, incidenca akatizije bila je 6,2 % kod aripiprazola i 3,0 % kod placeba.

Distonija

Efekat klase - Simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije mišićnih grupa, mogu da se jave kod osetljivih osoba tokom prvih nekoliko dana lečenja. Simptomi distonije uključuju spazam mišića vrata, koji ponekad napreduje do stezanja grla, teškoće sa gutanjem, teškoće sa disanjem i/ili protruziju jezika. Iako se ti simptomi mogu javiti i pri niskim dozama, češći su i teži uz visoku potentnost i pri višim dozama prve generacije antipsihotika. Povećan rizik od akutne distonije zabeležen je kod muškaraca i mlađih starosnih grupa.

Prolaktin

U kliničkim studijama za odobrene indikacije i na osnovu postmarketiniških podataka, pri primeni aripiprazola zabeleženo je i povećanje i smanjenje vrednosti prolaktina u serumu u odnosu na početnu vrednost (Videti odeljak 5.1).

Laboratorijski parametri

Poređenja između aripiprazola i placeba kod srazmernih grupa pacijenata kod kojih su se razvile potencijalno klinički značajne promene u rutinskim laboratorijskim analizama i lipidnim parametrima (videti odeljak 5.1) nisu otkrila nikakve medicinski bitne razlike. Povišene vrednosti CPK (kreatin fosfokinaze), generalno su prolazne i asimptomatske prirode, zabeležene su kod 3,5 % pacijenata lečenih aripiprazolom u poređenju sa 2,0 % pacijenata koji su primili placebo.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata uzrasta 15 i više godina

U jednoj kratkoročnoj placebo- kontrolisanoj kliničkoj studiji u kojoj su učestvovala 302 adolescenta (13-17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta neželjenih dejstava bili su slični kao kod odraslih, osim što su sledeće reakcije češće beležene kod adolescenata koji su primali aripiprazol nego kod odraslih koji su primali aripiprazol (i češće nego pri primeni placeba):

somnolencija/sedacija i ekstrapiramidalni poremećaji bili su prijavljivani veoma često ($\geq 1/10$), dok suva usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija prijavljeni često ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Bezbednosni profil u jednoj 26-nedeljnom otvorenom produžetku studije bio je sličan onome koji je zabeležen u kratkoročnoj placebo- kontrolisanoj studiji.

U celokupno ispitivanoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (uzrasta od 13 do 17 godina) koji su bili izloženi leku do 2 godine, incidenca niske vrednosti prolaktina u serumu je kod osoba ženskog pola (< 3 nanograma/mL) bila 29,5 %, a kod osoba muškog pola (< 2 nanograma/mL) 48,3 %. Kod populacije

adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom koji su bili izloženi aripiprazolu u dozi od 5 do 30 mg do 72 meseca, incidenca niskih vrednosti prolaktina u serumu je kod osoba ženskog pola (< 3 nanograma/mL) iznosila 25,6 %, a kod osoba muškog pola (< 2 nanograma/mL) 45,0 %.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja tip I kod adolescenata uzrasta od 13 godina i starijih

Učestalost i vrsta neželjenih dejstava kod adolescenata sa bipolarnim poremećajem tip I bile su slične kao kod odraslih pacijenata, osim sledećih reakcija: veoma često ($\geq 1/10$) somnolencija (23,0 %), ekstrapiramidalni poremećaj (18,4 %), akatizija (16,0 %) i umor (11,8 %); i često ($\geq 1/100$, < 1/10) bol u gornjem delu abdomena, ubrzan srčani ritam, povećanje telesne mase, pojačan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sledeća neželjena dejstva su potencijalno dozno-zavisna: 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 vrednosti promene telesne mase kod adolescenata sa bipolarnim poremećajem tip I iznosile su 2,4 kg za aripiprazol i 0,2 kg za placebo u 12. nedelji odnosno 5,8 kg za aripiprazol i 2,3 kg za placebo u 30. nedelji.

U pedijatrijskoj populaciji su somnolencija i umor češće zabeleženi kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem nego kod pacijenata sa shizofrenijom.

U pedijatrijskoj populaciji sa bipolarnim poremećajem (10-17 godina), koja je bila izložena leku tokom najviše 30 nedelja, incidenca niskih vrednosti prolaktina u serumu iznosila je 28,0 % kod osoba ženskog pola (< 3 nanograma/mL) i 53,3 % kod osoba muškog pola (< 2 nanograma/mL).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom iskustvu, kod odraslih pacijenata su ustanovljena slučajna ili namerna akutna predoziranja samo aripiprazolom u dozama koje su, prema proceni, iznosile do 1260 mg bez smrtnih ishoda. Potencijalno medicinski važni znaci i simptomi koji su bili primećeni uključivali su letargiju, povišen arterijski pritisak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i dijareju. Osim toga, zabeležene su prijave slučajnog predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) kod dece, ali bez smrtnih ishoda. Potencijalno medicinski ozbiljni znaci i simptomi koji su bili zabeleženi uključivali su somnolenciju, prolazni gubitak svesti i ekstrapiramidalne simptome.

Zbrinjavanje predoziranja

Zbrinjavanje predoziranja treba da se usmeri na potpunu terapiju, održavanje prohodnosti disajnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju kao i zbrinjavanje simptoma. Mora se razmotriti i mogućnost predoziranja većim brojem lekova. Zbog toga se odmah mora započeti sa kardiovaskularnim praćenjem i uključiti kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. Nakon potvrde ili sumnje na predoziranje aripiprazolom, treba nastaviti sa pažljivim medicinskim nadzorom i praćenjem pacijenata sve do oporavka.

Aktivni ugalj (50 g), primenjen jedan sat nakon aripiprazola, smanjio je C_{max} aripiprazola za otprilike 41 %, a PIK za 51 %, što ukazuje na to da bi ugalj mogao biti efikasan u lečenju predoziranja.

Hemodijaliza

Iako nema informacija o efikasnosti hemodijalize u lečenju predoziranja aripiprazolom, nije verovatno da bi hemodijaliza mogla biti korisna u zbrinjavanju predoziranja, jer se aripiprazol u velikoj meri vezuje za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antipsihotici

ATC šifra: N05AX12

Mehanizam delovanja

Predloženo tumačenje efikasnosti aripiprazola kod shizofrenije i bipolarnog poremećaja tip I je da je ona posredovana kombinacijom delimičnog agonizma na dopaminskim D_2 i serotoninskim $5HT_{1a}$ receptorima i antagonizma serotoninskih $5HT_{2a}$ receptora. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva na životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva na životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visok afinitet vezivanja za dopaminske D_2 i D_3 , serotoninske $5HT_{1a}$ i $5HT_{2a}$ receptore i umeren afinitet za dopaminske D_4 , serotoninske $5HT_{2c}$ i $5HT_7$, alfa-1 adrenergičke i histaminske H_1 receptore. Aripiprazol je takođe pokazao umeren afinitet vezivanja za mesto ponovnog preuzimanja serotonina i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija sa drugim receptorima osim dopaminskog i serotoninskog podtipa može objasniti neka druga klinička dejstva aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 do 30 mg primenjivane jednom dnevno kod zdravih ispitanika tokom 2 nedelje dovele su do dozno zavisnog smanjivanja vezivanja ^{11}C -rakloprida, liganda D_2/D_3 receptora, u *nukleus caudatus*-u i *putamen*-u, kako se pokazalo pozitronskom emisijom tomografijom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Shizofrenija

U tri kratkotrajne (4-6 nedelja), placebo kontrolisane studije koja su uključivale 1228 odraslih pacijenata sa pozitivnim ili negativnim simptomima shizofrenije, aripiprazol je bio udružen sa statistički značajno većim poboljšanjima psihotičnih simptoma u poređenju sa placebom.

Aripiprazol je efikasan u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane terapije kod odraslih pacijenata koji su na početku lečenja pokazali terapijski odgovor. U haloperidolom kontrolisanoj studiji, udeo pacijenata kod kojih se održao terapijski odgovor na lek do 52. nedelje studije bio je sličan u obe grupe (aripiprazol 77 % i haloperidol 73 %). Ukupna stopa završetka studije bila je značajno viša u grupi pacijenata koji su uzimali aripiprazol (43 %) nego kod onih koji su dobijali haloperidol (30 %). Stvarni skorovi na skalama rangiranja, uključujući PANSS i Montgomery-Asberg skalu rangiranja depresije, koji su korišćeni kao sekundarne krajnje tačke, pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na haloperidol.

U jednoj placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 26 nedelja u koju su uključeni stabilni odrasli pacijenti sa hroničnom shizofrenijom, aripiprazol je imao značajno veće smanjenje stope recidiva, 34% u grupi koja je uzimala aripiprazol u odnosu na 57 % u grupi koja je primala placebo.

Povećanje telesne mase

U kliničkim studijama nije pokazano da aripiprazol izaziva klinički značajno povećanje telesne mase. U jednoj 26-nedeljnoj, olanzapinom kontrolisanoj, dvostruko slepoj, multinacionalnoj studiji shizofrenije u koju je uključeno 314 odraslih pacijenata i gde je primarna krajnja tačka bila povećanje telesne mase, značajno manje pacijenata imalo je povećanje telesne mase od najmanje 7 % u odnosu na početnu vrednost (tj. povećanje od najmanje 5,6 kg na srednju početnu masu od ~80,5 kg) u grupi koja je dobijala aripiprazol u (n = 18, ili 13 % pacijenata koji su mogli da se procene) poređenju sa grupom koja je uzimala olanzapin (n = 45, ili 33 % pacijenata koji su mogli da se procene).

Lipidni parametri

U zbirnoj analizi lipidnih parametara prikupljenih iz placebo-kontrolisanih studija kod odraslih pacijenata nije se pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajne promene vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a.

-Ukupni holesterol: incidenca promena u vrednostima od normalne ($< 5,18$ mmol/L) do visoke ($\geq 6,22$ mmol/L) bila je 2,5 % za aripiprazol i 2,8 % za placebo, a srednja vrednost promene u odnosu na početnu bila je -0,15 mmol/L (95 % CI: -0,182, -0,115) za aripiprazol i -0,11 mmol/L (95 % CI: -0,148, -0,066) za placebo.

-Trigliceridi natašte: incidenca promena u vrednostima od normalne ($< 1,69$ mmol/L) do visoke ($\geq 2,26$ mmol/L) bila je 7,4 % za aripiprazol i 7,0 % za placebo, a srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost iznosila je -0,11 mmol/L (95 % CI: -0,182, -0,046) za aripiprazol i -0,07 mmol/L (95 % CI: -0,148, 0,007) za placebo.

-HDL: incidenca promena u vrednostima od normalne ($\geq 1,04$ mmol/L) do niske ($< 1,04$ mmol/L) bila je 11,4 % za aripiprazol i 12,5 % za placebo, a srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost bila je -0,03 mmol/L (95 % CI: -0,046, -0,017) za aripiprazol i -0,04 mmol/L (95 % CI: -0,056, -0,022) za placebo.

-LDL natašte: incidenca promena u vrednostima od normalne ($< 2,59$ mmol/L) do visoke ($\geq 4,14$ mmol/L) bila je 0,6 % za aripiprazol i 0,7 % za placebo, a srednja vrednost promene od početne bila je -0,09 mmol/L (95 % CI -0,139, -0,047) za aripiprazol i -0,06 mmol/L (95 % CI: -0,116, -0,012) za placebo.

Prolaktin

Vrednosti prolaktina su procenjivane u svim studijama i pri primeni svih doza aripiprazola ($n=28242$). Incidenca hiperprolaktinemije ili povišene vrednosti prolaktina u serumu kod pacijenata lečenih aripiprazolom (0,3%) bila je slična kako kod onih pacijenata koji su dobijali placebo (0,2%). Medijana vremena do javljanja ovog stanja je kod pacijenata koji su dobijali aripiprazol iznosila 42 dana dok je medijana trajanja bila 34 dana.

Incidenca hipoprolaktinemije ili smanjene vrednosti prolaktina u serumu je kod pacijenata lečenih aripiprazolom bila 0,4% u poređenju sa 0,02% kod pacijenata koji su dobijali placebo. Medijana vremena do javljanja ovog stanja je kod pacijenata koji su dobijali aripiprazol iznosila 30 dana, dok je medijana trajanja bila 194 dana

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I:

U dve tronedeljne, placebo-kontrolisane studije monoterapije fleksibilnom dozom kod pacijenata sa maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, aripiprazol je pokazao superiornu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju maničnih simptoma tokom 3 nedelje. Ove studije su uključivale pacijente sa ili bez psihotičnih karakteristika i sa ili bez brzih ciklusa.

U jednoj tronedeljnoj, placebo-kontrolisanoj studiji monoterapije fiksnom dozom koja je uključivala pacijente sa maničnom ili mešovitom epizodom bipolarnog poremećaja tip I, aripiprazol se nije pokazao efikasnijim od placeba.

U dve placebo-kontrolisane i aktivno kontrolisane studije monoterapije u trajanju od 12 nedelja kod pacijenata sa maničnom ili mešovitim epizodom bipolarnog poremećaja tip I sa ili bez psihotičnih karakteristika, aripiprazol je pokazao superiornu efikasnost u odnosu na placebo u 3. nedelji, a održavanje efikasnosti bilo je komparabilno sa onim pri primeni litijuma ili haloperidola u 12. nedelji. Sličan udeo pacijenata imao je simptomatsku remisiju manije pri primeni aripiprazola kao i pri primeni litijuma ili haloperidola u 12. nedelji.

U jednoj šestonedeljnoj, placebo-kontrolisanoj studiji koja je uključivala pacijente sa maničnom ili mešovitim epizodom bipolarnog poremećaja tip I sa ili bez psihotičnih karakteristika i delimičnim nedostatkom odgovora na monoterapiju litijumom ili valproatom tokom 2 nedelje pri terapijskim vrednostima tih lekova u serumu, dodatak aripiprazola kao adjuvantne terapije pokazao je superiornu efikasnost u smanjenju maničnih simptoma u odnosu na monoterapiju litijumom ili valproatom.

U jednoj placebo-kontrolisanoj studiji u trajanju od 26 nedelja, nakon koje je usledio produžetak u trajanju od 74 nedelje, kod maničnih pacijenata koji su postigli remisiju pomoću aripiprazola tokom faze stabilizacije pre randomizacije, aripiprazol se pokazao superiornim u odnosu na placebo u prevenciji recidiva bipolarnog

poremećaja, prvenstveno u prevenciji recidiva manije, ali nije se pokazao superiornim u odnosu na placebo u prevenciji recidiva depresije.

U jednoj placebo-kontrolisanoj studiji, koja je trajala 52 nedelje, kod pacijenata sa trenutno prisutnim maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, koji su postigli kontinuiranu remisiju (Y-MRS i MADRS ukupni rezultat ≤ 12) sa aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao adjuvantnom terapijom uz litijum ili valproat tokom 12 uzastopnih nedelja, adjuvantna terapija aripiprazolom pokazala je superiornost u odnosu na placebo sa 46 %-tnim smanjenjem rizika (odnos rizika je 0,54) u prevenciji recidiva bipolarnog poremećaja i sa 65 %-tnim smanjenjem rizika (odnos rizika je 0,35) u prevenciji ponavljanja maničnog poremećaja u odnosu na adjuvantnu terapiju placebo, ali nije uspjela da pokaže superiornost u odnosu na placebo u prevenciji recidiva depresije. Adjuvantna terapija aripiprazolom se pokazala superiornom u odnosu na placebo kod sekundarne krajnje tačke, rezultatu na CGI-BP skali težine bolesti (manija).

U ovoj studiji, pacijentima su istraživači dodelili otvorenu monoterapiju litijumom ili valproatom da se utvrdi delimičan izostanak odgovora. Pacijenti su bili stabilizovani tokom najmanje 12 uzastopnih nedelja kombinacijom aripiprazola i jednakog stabilizatora raspoloženja.

Stabilizovani pacijenti su zatim randomizovani u dvostruko slepu studiju u kojoj su nastavili da dobijaju isti stabilizator raspoloženja u kombinaciji sa aripiprazolom ili placebo. Četiri podgrupe stabilizatora raspoloženja su procenjivane u randomizovanoj fazi: aripiprazol + litijum, aripiprazol + valproat, placebo + litijum, placebo + valproat. *Kaplan- Meierove* stope ponavljanja bilo koje epizode raspoloženja u adjuvantnoj terapijskoj grupi bile su 16 % kod kombinacije aripiprazol + litijum i 18 % kod kombinacije aripiprazol + valproat u odnosu na 45 % kod kombinacije placebo + litijum i 19 % kod kombinacije placebo + valproat.

Pedijatrijska populacija:

Shizofrenija kod adolescenata

U jednoj šestonedeljnoj, placebo-kontrolisanom studiji u koju je bilo uključeno 302 adolescentna pacijenata sa shizofrenijom (uzrasta od 13 do 17 godina) i prisutnim pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio udružen sa statistički značajno većim poboljšanjem psihotičnih simptoma u poređenju sa placebo.

U podanalizi adolescentnih pacijenata uzrasta od 15 do 17 godina, koji su činili 74 % ukupne populacije uključene u studiju, primećeno je održavanje dejstva tokom 26-nedeljnog otvorenog produžetka studije.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja tip I kod dece i adolescenata

Aripiprazol je ispitivan u jednoj 30-nedeljnoj placebo-kontrolisanoj studiji u kojoj je učestvovalo 296 dece i adolescenata (10-17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterijume za bipolarni poremećaj tip I sa maničnim ili mešovitim epizodama, sa psihotičnim svojstvima ili bez njih, a koji su na početku terapije imali Y-MRS skor ≥ 20 . Među pacijentima uključenim u primarnu analizu efikasnosti, njih 139 u tom je trenutku imalo dijagnostikovan ADHD kao komorbiditet.

Aripiprazol je bio superioran u odnosu na placebo kada je u pitanju promena ukupnog Y-MRS skora u 4. i 12. nedelji u odnosu na početnu vrednost. U *post-hoc* analizi je poboljšanje u odnosu na placebo bilo izraženije kod pacijenata sa ADHD-om kao udruženim komorbiditetom nego u grupi koja nije imala ADHD i u kojoj nije primećena razlika u odnosu na placebo. Prevencija recidiva nije utvrđena.

Tabela 1: Srednje poboljšanje YMRS rezultata u odnosu na početnu vrednost prema prapratnim psihijatrijskim bolestima

Psihijatrijski komorbiditeti	4. nedelja	12. nedelja	ADHD	4. nedelja	12. nedelja
Aripiprazol 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	Aripiprazol 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
Aripiprazol 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	Aripiprazol 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n = 47) ^b	6,3	7,0
Bez psihijatrijskih komorbiditeta	4. nedelja	12. nedelja	Bez ADHD-a	4. nedelja	12. nedelja
aripiprazol 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	Aripiprazol 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
aripiprazol 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	Aripiprazol 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

^a n = 51 u 4. nedelji

^b n = 46 u 4. nedelji

Neželjene reakcije koje su se najčešće javljale tokom lečenja kod pacijenata koji su primali dozu od 30 mg bili su ekstrapiramidni poremećaj (28,3 %), somnolencija (27,3 %), glavobolja (23,2 %) i mučnina (14,1 %). Srednja vrednost povećanja telesne mase tokom 30-nedeljnog perioda lečenja iznosila je 2,9 kg u poređenju sa 0,98 kg kod bolesnika koji su primali placebo.

Razdražljivost udružena sa autističnim poremećajem kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.2)

Aripiprazol je ispitivan kod pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina u dve placebo kontrolisane studije u trajanju od 8 nedelja [jedna sa fleksibilnom dozom (2-15 mg/dan), druga sa fiksnom dozom (5, 10 ili 15 mg/dan)] i jednoj otvorenoj studiji u trajanju od 52 nedelje. Početna doza u ovim studijama iznosila je 2 mg/dan i bila je povećana na 5 mg/dan nakon nedelju dana, a potom je povećavana za po 5 mg/dan na svakih nedelju dana sve dok nije dostignuta ciljna doza. Više od 75 % pacijenata bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je bio statistički efikasniji u poređenju sa placebo prema podskali razdražljivosti na ABC skali (*Aberrant Behavior Checklist*). Međutim, klinički značaj ovog nalaza nije ustanovljen. Bezbednosni profil uključivao je povećanje telesne mase promene vrednosti prolaktina. Trajanje dugoročne studije bezbednosti bilo je ograničeno na 52 nedelje. U zbirnim studijama je incidenca niske vrednosti prolaktina u serumu kod devojčica (< 3 ng/ml) lečenih aripiprazolom iznosila 27/46 (58,7 %), a kod dečaka (< 2 nanograma/mL) 258/298 (86,6 %). U placebo kontrolisanim studijama srednja vrednost povećanja telesne mase iznosila je 0,4 kg u grupama koje su primale placebo i 1,6 kg u grupama koje su primale aripiprazol.

Aripiprazol je takode ispitivan u jednoj placebo kontrolisanoj studiji dugoročnog održavanja. Nakon stabilizacije stanja pri primeni aripiprazola (2-15 mg/dan) tokom 13-26 nedelja, pacijenti sa stabilnim odgovorom sledećih 16 nedelja su održavani na aripiprazolu ili su prebačeni na placebo. Kaplan-Meierova stopa recidiva u 16. nedelji za

pacijente na aripiprazolu iznosila je 35 % dok je za one na placebo bila 52 %; odnos rizika od recidiva tokom tih 16 nedelja (aripiprazol/placebo) bio je 0,57 (razlika nije statistički značajna). Srednje povećanje telesne mase pacijenata tokom faze stabilizacije (najviše 26 nedelja) kod ispitanika na aripiprazolu iznosilo je 3,2 kg, a u drugoj fazi studije (16 nedelja) zabeleženo je dodatno srednje povećanje od 2,2 kg u poređenju sa 0,6 kg kod pacijenata koji su primali placebo. Ekstrapiramidalni simptomi uglavnom su beleženi tokom faze stabilizacije kod 17 % pacijenata, što se kod 6,5 % pacijenata odnosilo na tremor.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.2)

Efikasnost aripiprazola je ispitivana kod pedijatrijskih ispitanika sa *Tourette*-ovim poremećajem (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) u jednoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo- kontrolisanoj studiji u trajanju od 8 nedelja u kojoj su terapijske grupe primale fiksne doze na osnovu telesne mase u rasponu od 5 mg na dan do 20 mg na dan, uz početnu dozu od 2 mg. Pacijenti su bili uzrasta od 7 do 17 godina i imali su prosečno 30 bodova na početku ispitivanja za ukupni skor tikova na Yaleovoj opštoj skali težine tikova (*engl.* Total Tic Score – Yale Global Tic Severity Scale – TTS-YGTSS). Aripiprazol je pokazao poboljšanje na skali TTS-YGTSS od početne vrednosti do one u 8. nedelji od 13,35 u grupi koja je primala nisku dozu (5 mg ili 10 mg) i 16,94 u grupi koja je primala visoku dozu (10 mg ili 20 mg) u poređenju sa poboljšanjem od 7,09 u grupi koja je primala placebo.

Efikasnost aripiprazola je takođe procenjivana kod pedijatrijskih ispitanika sa *Tourette*-ovim sindromom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) u fleksibilnom rasponu doza od 2 mg na dan do 20 mg na dan uz početnu dozu od 2 mg u jednoj u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji u trajanju od 10 nedelja sprovedenoj u Južnoj Koreji. Pacijenti su bili uzrasta 6 do 18 godina i imali su prosečno 29 bodova na skali TTS-YGTSS na početku studije. Grupa koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje od 14,97 na skali TTS-YGTSS od početne vrednosti do one u 10. nedelji u poređenju sa poboljšanjem od 9,62 u grupi koja je primala placebo.

U ove dve kratkoročne studije nije ustanovljena klinička relevantnost nalaza s obzirom na jačinu terapijskog dejstva u poređenju sa velikim uticajem placeba i nejasnim uticajima vezanim za psihosocijalno funkcionisanje. Nisu dostupni dugoročni podaci o bezbednosti i efikasnosti aripiprazola kod ovog promenljivog poremećaja.

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka aripiprazol u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju shizofrenije kao i u lečenju bipolarnog afektivnog poremećaja (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Aripiprazol se dobro resorbuje, a maksimalna koncentracija u plazmi se javlja u roku od 3 do 5 sati nakon doziranja. Aripiprazol podleže minimalnoj predsistemske metabolizaciji. Apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primene formulacije tablete je 87 %. Obrok bogat mastima ne utiče na farmakokinetiku aripiprazola.

Distribucija

Aripiprazol se široko distribuira u celom telu uz prividan volumen distribucije od 4,9 L/kg, koji ukazuje na ekstenzivnu ekstravaskularnu distribuciju. Pri terapijskim koncentracijama, više od 99 % aripiprazola i dehidro-aripiprazola je vezano za serumske proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se ekstenzivno metaboliše u jetri, prvenstveno preko tri puta biotransformacije: dehidrogenacije, hidrosilacije i N-dealkilacije. Na osnovu *in vitro* studija, enzimi CYP3A4 i CYP2D6 su odgovorni za dehidrogenaciju i hidrosilaciju aripiprazola, dok N-dealkilaciju katalizuje enzim CYP3A4. Aripiprazol je predominantan oblik leka u sistemske cirkulaciji. U stanju ravnoteže, dehidro-aripiprazol, aktivni metabolit aripiprazola, čini oko 40 % PIK aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Srednja vrednost poluvremena eliminacije aripiprazola iznosi oko 75 sati kod ekstenzivnih CYP2D6 metabolizatora i otprilike 146 sati kod sporih CYP2D6 metabolizatora. Ukupni klirens aripiprazola iz tela je 0,7 mL/min/kg i primarno se odvija putem jetre. Nakon jednokratne oralne doze ¹⁴C-obebeženog aripiprazola, oko 27 % primenjene radioaktivnosti javlja se u urinu, a oko 60 % u fecesu. Manje od 1 % neizmenjenog aripiprazola izlučuju se u urinu a oko 18 % se nalazi u neizmenjenom obliku u stolici.

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika aripiprazola i dehidro-aripiprazola kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina bila je ista kao i kod odraslih pacijenata nakon korekcije razlike u telesnoj masi.

Starije osobe

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih osoba i mladih odraslih ispitanika, niti postoji bilo kakav prepoznatljiv uticaj starosti u analizi populacione farmakokinetike kod pacijenata sa shizofrenijom.

Pol

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika muškog i ženskog pola, niti postoji ikakav prepoznatljiv uticaj pola u analizi populacione farmakokinetike kod pacijenata sa shizofrenijom.

Pušenje

Procena populacione farmakokinetike nije otkrila bilo kakve dokaze o klinički značajnim razlikama vezanim za uticaj pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

Rasa

Procena populacione farmakokinetike nije otkrila bilo kakve dokaze o klinički značajnim razlikama vezanim za rasu na farmakokinetiku aripiprazola.

Oštećenje bubrega

Utvrđeno je da su farmakokinetičke karakteristike aripiprazola i dehidro-aripiprazola slične kod pacijenata sa teškom bubrežnom bolešću i mladih, zdravih ispitanika.

Oštećenje jetre

Studija jednokratne doze kod ispitanika sa različitim stepenima ciroze jetre (*Child-Pugh* stadijum A, B, i C) nije pokazala da postoji značajan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidro-aripiprazola, ali ova studija je uključivala samo 3 pacijenata sa cirozom jetre u stadijumu C, što nije dovoljno da bi mogli da se donesu zaključci o njihovom metaboličkom kapacitetu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti nisu otkrili bilo kakav poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Toksikološki značajna dejstva su zabeležena samo pri dozama ili izloženosti koje su bile dovoljno veće od maksimalne doze ili izloženosti kod ljudi, što ukazuje da su ta dejstva ograničena ili da nisu klinički relevantna. Ona su uključivala adrenokortikalnu toksičnost zavisnu od doze (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak parenhimalnih ćelija) kod pacova nakon 104 nedelje primene doze od 20 do 60 mg/kg/dan (3 do 10 puta veća od srednje vrednosti PIK u stanju ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude) i veći broj adrenokortikalnih karcinoma i kombinacije adrenokortikalnih adenoma/karcinoma kod ženki pacova koje su primale dozu od 60 mg/kg/dan (10 puta veća od srednje vrednosti PIK u stanju ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude). Najveća netumorogena izloženost kod ženki pacova bila je 7 puta veća od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi.

Dodatni nalaz bio je holelitijaza kao posledica precipitacije sulfatnih konjugata hidroksi metabolita aripiprazola u žuči majmuna nakon ponovljenih oralnih doza od 25 do 125 mg/kg/dan (1 do 3 puta veća od srednje vrednosti PIK u stanju ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi ili 16 do 81 puta veća od maksimalne preporučene doze za ljude na bazi mg/m²). Međutim, koncentracije sulfatnih konjugata hidroksi-aripiprazola u ljudskoj žuči pri najvišoj predloženoj dozi od 30 mg dnevno nisu bile veće od 6 % koncentracije u žuči pronađene kod majmuna u jednoj 39-nedeljnoj studiji i daleko su ispod (6 %) njihovih granica *in vitro* rastvorljivosti.

U studijama ponovljenih doza kod mladunaca pacova i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je komparabilan sa profilom kod odraslih životinja i nije bilo dokaza o neurotoksičnosti ili neželjenih dejstava na razvoj.

Na osnovu rezultata kompletnog spektra standardnih testova genotoksičnosti, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije smanjio fertilitet u studijama reproduktivne toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući odloženu fetalnu osifikaciju zavisnu od doze i moguća teratogena dejstva, zabeležena je kod pacova pri dozama koje su dovele do supertapijske izloženosti (na osnovu PIK) i kod kunića pri dozama koje su dovele do izloženosti 3 i 11 puta veće od srednje vrednosti PIK u stanju ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi. Toksičnost za majku se javila pri dozama koje su bile slične kao one izazivaju razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

AZOLAR, tableta, 10 mg

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, kukuruzni;
Hidroksipropilceluloza;
Magnezijum-stearat;
Gvožđe(III)-oksid, crveni.

AZOLAR, tableta, 15 mg

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna
Skrob, kukuruzni;
Hidroksipropilceluloza;
Magnezijum-stearat;
Gvožđe(III)-oksid, žuti.

AZOLAR, tableta, 30 mg

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, kukuruzni;
Hidroksipropilceluloza;
Magnezijum-stearat;
Gvožđe(III)-oksid, crveni.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

AZOLAR, tableta, 10mg, 15 mg i 30 mg

Unutrašnje pakovanje je oPA/Aluminijum/PVC – Al blister

U jednom blisteru se nalazi 6 tableta

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 blistera sa po 6 tableta.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D., BEOGRAD (VOŽDOVAC)

Mosorska 1, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

AZOLAR, tableta, 10 mg: 515-01-02910-14-001

AZOLAR, tableta, 15 mg: 515-01-02911-14-001

AZOLAR, tableta, 30 mg: 515-01-02912-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

AZOLAR, tableta, 10 mg: 01.03.2017.

AZOLAR, tableta, 15 mg: 01.03.2017.

AZOLAR, tableta, 30 mg: 01.03.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart 2017.