

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

▲  
**Bipodis<sup>®</sup>, 5 mg, tablete**

▲  
**Bipodis<sup>®</sup>, 10 mg, tablete**

▲  
**Bipodis<sup>®</sup>, 15 mg, tablete**

INN: aripiprazol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Bipodis, 30x5 mg, tablete*

Jedna tableta sadrži 5 mg aripiprazola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

27,9 mg laktoze (u obliku monohidrata) po tableti.

*Bipodis, 30x10 mg, tablete*

Jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

55,8mg laktoze (u obliku monohidrata) po tableti.

*Bipodis, 30x15 mg, tablete*

Jedna tableta sadrži 15mg aripiprazola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

83,7 mg laktoze (u obliku monohidrata) po tableti.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

*Bipodis, 30x5 mg, tablete*

Neobložene tablete, prečnika 5 mm, okrugle, bikonveksne, bele boje sa utisnutim oznakom „5“ na jednoj strani i „ZL“ na drugoj strani.

*Bipodis, 30x10 mg, tablete*

Neobložene tablete, dimenzija: 8 mm x 5 mm, oblika kapsule, bikonveksne, bele boje, sa utisnutim oznakom „10“ na jednoj strani i „ZL“ na drugoj strani.

*Bipodis, 30x15 mg, tablete*

Neobložene tablete, prečnika 7 mm, okrugle, bikonveksne, bele boje, sa utisnutim oznakom „15“ na jednoj strani i „ZL“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Bipodis je indikovano za lečenje shizofrenije kod odraslih i adolescenata od 15 godina i starijih.

Lek Bipodis je indikovano u terapiji umereno teških do teških maničnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tip I, i za prevenciju novih maničnih epizoda kod odraslih pacijenata kod kojih su se predominantno javljale manične epizode i kod kojih su prethodne manične epizode reagovala na terapiju aripiprazolom (videti odeljak 5.1).

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

### 4.2. Doziranje i način primene

#### Doziranje

##### Odrasli:

*Shizofrenija:* Preporučena početna doza za lek Bipodis je 10 mg ili 15 mg dnevno, sa dozom održavanja od 15 mg koja se primenjuje jednom dnevno nezavisno od obroka.

Lek Bipodis je efikasan u rasponu doze od 10 mg do 30 mg dnevno. Bolja efikasnost leka za veće doze od 15 mg dnevno nije dokazana, mada neki pacijenti mogu imati koristi od veće doze. Maksimalna dnevna doza ne sme biti veća od 30 mg.

*Manične epizode kod bipolarnog poremećaja tip I:* Preporučena početna doza za lek Bipodis je 15 mg jednom dnevno, nezavisno od obroka, u obliku monoterapije ili kombinovane terapije (videti odeljak 5.1).

Neki pacijenti mogu imati korist od većih doza.

Maksimalna dnevna doza ne sme biti veća od 30 mg.

*Prevenција recidiva maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja tip I:* Za pacijente koji su već lečeni aripiprazolom kao monoterapijom ili kombinovanom terapijom zbog maničnih epizoda, terapiju treba nastaviti istim dozama kako bi se sprečile rekurentne epizode. Doze treba optimalno podesiti prema potrebi, treba razmotriti i smanjenje doze na osnovu kliničkog statusa.

##### Pedijatrijska populacija

*Shizofrenija kod adolescenata uzrasta 15 godina i starijih :* Preporučena početna doza za lek Bipodis je 10 mg jednom dnevno nezavisno od obroka. Terapija se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći oralni rastvor aripiprazola 1mg/mL) tokom prvih 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tokom narednih 2 dana, da bi se zatim postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Po potrebi, doza se dalje može povećavati u doznim režimima od 5 mg, ali se ne sme prekoračiti maksimalna dnevna doza od 30 mg dnevno (videti odeljak 5.1).

Lek Bipodis je efikasan u rasponu doza od 10 mg do 30 mg dnevno. Bolja efikasnost leka za doze veće od 10 mg dnevno nije dokazana, mada pojedini pacijenti mogu imati koristi od veće doze.

Lek Bipodis se ne preporučuje pacijentima mlađim od 15 godina zbog nedovoljnih podataka o bezbednosti i efikasnosti leka (videti odeljke 4.8 i 5.1).

*Manične epizode kod bipolarnog poremećaja tipa I kod adolescenata uzrasta od 13 godina i starijih:* Preporučena doza leka Bipodis je 10 mg dnevno, primenjena kao pojedinačna doza nezavisno od obroka. Terapiju treba započeti dozom od 2 mg (npr. upotrebom oralnog rastvora aripiprazola 1mg/mL) tokom prvih 2 dana, potom titrirati do 5 mg tokom sledećih 2 dana, da bi se zatim postigla preporučena dnevna doza od 10 mg.

Terapija treba da traje samo onoliko koliko je neophodno za kontrolu simptoma i ne sme trajati duže od 12 nedelja. Povećana efikasnost sa dozama većim od 10 mg nije dokazana, a doza od 30 mg dnevno je povezana sa znatno većom incidencom pojave značajnih neželjenih dejstava, uključujući i događaje povezane sa ekstrapiramidalnim simptomima, somnolencijom, umorom, povećanjem telesne mase (videti odeljak 4.8). Doze veće od 10 mg treba primenjivati samo u izuzetnim slučajevima, uz neposredan klinički nadzor (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

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

*Razdražljivost povezana sa autističnim poremećajem:* Bezbednost i efikasnost lek Bipodis kod dece i adolescenata mladih od 18 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.1, ali nema preporuka za doziranje.

*Tikovi povezani sa Tourette-ovim poremećajem:* Bezbednost i efikasnost upotrebe aripiprazola kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.1, ali preporuke za doziranje se ne mogu dati.

Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, dostupni podaci su nedovoljni da se daju preporuke. Kod ovih pacijenata doziranje treba obaviti pažljivo. Međutim, maksimalnu dozu od 30 mg dnevno treba pažljivo primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak 5.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem bubrega.

#### Stariji pacijenti

Efikasnost leka Bipodis u terapiji shizofrenije i bipolarnog poremećaja tipa I kod pacijenata starih 65 i više godina nije ustanovljena. Zbog veće osetljivosti pacijenata iz ove populacije, preporučena je niža početna doza, prema kliničkim faktorima (videti odeljak 4.4).

#### Pol

Nije potrebno prilagođavati dozu kod žena u poređenju sa muškarcima (videti odeljak 5.2).

#### Pušenje

S obzirom na metabolički put aripiprazola, nije potrebno prilagođavanje doze kod pušača (videti odeljak 4.5).

#### Prilagodavanje doze u skladu sa interakcijama

Kada se istovremeno sa aripiprazolom primenjuju snažni inhibitori enzima CYP3A4 ili CYP2D6, potrebno je smanjiti dozu aripiprazola. Kada se prestane sa primenom inhibitora enzima CYP3A4 ili CYP2D6 u sklopu kombinovane terapije, dozu aripiprazola treba povećati (videti odeljak 4.5).

Kada se istovremeno sa aripiprazolom primenjuju snažni induktori enzima CYP3A4, potrebno je povećati dozu aripiprazola. Kada se prestane sa primenom induktora enzima CYP3A4 u sklopu kombinovane terapije, dozu aripiprazola treba smanjiti na preporučenu dozu (videti odeljak 4.5).

#### Način primene leka

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Lek Bipodis, oralno disperzibilne tablete mogu se primenjivati kao zamena za Bipodis tablete kod pacijenata koji imaju teškoća sa gutanjem (videti takođe odeljak 5.2).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 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 ovog perioda, pacijenti moraju biti pod strogim nadzorom.

##### Rizik od suicida

Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je za psihotične bolesti i poremećaje raspoloženja i u nekim slučajevima bila je zabeležena 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.

##### Kardiovaskularna oboljenja

Aripiprazol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju kardiovaskularna oboljenja (istorija infarkta miokarda ili ishemijske bolesti srca, srčane insuficijencije ili poremećaji provodljivosti u anamnezi), cerebrovaskularna oboljenja i stanja koja daju predispoziciju za razvoj hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i lečenje 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 ispitivanjima aripiprazola, klinički značajno produženje QT intervala bilo je bez značajnih razlika u poređenju sa placebom. Kao i kod ostalih antipsihotika, potreban je oprez kada se aripiprazol primenjuje kod pacijenata koji u porodičnoj anamnezi imaju produženje QT intervala. (videte odeljak 4.8)

##### Tardivna diskinezija

U kliničkim studijama koje su trajale godinu dana ili kraće, primena aripiprazola bila je udružena sa statistički značajnim smanjenjem incidence urgentne diskinezije. Ako se kod pacijenata na terapiji aripiprazolom pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije. Ovi simptomi se mogu privremeno pogoršati, ili se čak mogu razviti nakon prekida lečenja.

##### Drugi ekstrapiramidalni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripiprazola zabeleženi su akatizija i parkinsonizam. Ako se kod pacijenata koji uzimaju aripiprazol pojave 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 ispitivanjima prijavljeni su retki slučajevi NMS tokom lečenja aripiprazolom. NMS se klinički manifestuje hiperpireksijom, rigiditetom mišića, promenama mentalnog statusa i znacima autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili arterijski krvni pritisak, tahikardija, diaforeza i srčana disritmija).

Dodatni znaci mogu da uključuju povišenu vrednost kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. Međutim, povišena kreatin fosfokinaza i rabdomioliza nisu obavezno bile povezane sa NMS-om. Ukoliko se kod pacijenta jave znaci i simptomi koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoku telesnu temperaturu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti primena svih antipsihotika, uključujući aripiprazol.

##### Konvulzije

U kliničkim ispitivanjima bili su zabeleženi povremeni slučajevi konvulzija tokom terapije aripiprazolom. Zbog toga 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:

*Povećana stopa smrtnosti*

U tri placebo-kontrolisane studije aripiprazola kod starijih pacijenata (n=938; prosečna starost: 82,4 godine; raspon godina: 56-99 godina) sa psihozom koja je bila udružena sa Alzheimerovom bolešću, pacijenti lečeni aripiprazolom imali su veći rizik od smrti u odnosu na pacijente u placebo grupi. 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. zapaljenja pluća) prirode (videti odeljak 4.8).

#### *Cerebrovaskularne neželjene reakcije*

U istim ispitivanjima, kod pacijenata (srednja starost: 84 godine; raspon 78-88 godina) su prijavljene cerebrovaskularne neželjene reakcije (npr. moždani udar, tranzitorni ishemijski atak), uključujući i smrtne slučajeve. Cerebrovaskularne neželjene reakcije su bile zabeležene kod ukupno 1,3% pacijenata lečenih aripiprazolom u poređenju sa 0,6% pacijenata iz placebo grupe. Navedena razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od tih ispitivanja – ispitivanju fiksne doze – postojao je značajan odnos između veličine doze i pojave cerebrovaskularnih neželjenih reakcija 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 ispitivanjima sa aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u stopi incidence neželjenih reakcija povezanih sa hiperglikemijom (uključujući dijabetes melitus) ili u promenjenim laboratorijskim vrednostima glikemije u odnosu na placebo grupu. 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 antipsihotičkim lekovima, uključujući aripiprazol, moraju biti pod nadzorom zbog znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijenti sa dijabetes melitusom ili faktorima rizika za dijabetes melitus se moraju redovno kontrolisati zbog pogoršanja kontrole glukoze (videti odeljak 4.8).

#### Preosetljivost

Kao i ostali lekovi, i aripiprazol može izazvati 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 koji uzrokuju povećanje telesne mase i nezdravog načina života, koje može dovesti 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 dijabetes melitus, poremećaji štitaste žlezde ili adenom hipofize. U kliničkim ispitivanjima aripiprazol nije pokazao klinički značajan porast telesne mase kod odraslih osoba (videti odeljak 5.1).

Tokom kliničkih ispitivanja kod adolescentnih pacijenata sa bipolarnom manijom, pokazalo se da je povećanje telesne mase udruženo sa uzimanjem terapije aripiprazolom duže od 4 nedelje. Treba pratiti povećanje telesne mase 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 povezani su sa antipsihotičkom terapijom, uključujući terapiju aripiprazolom. Aripiprazol i drugi antipsihotici moraju se koristiti sa oprezom kod pacijenata sa rizikom od aspiracione pneumonije.

#### Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

Pacijenti mogu imati pojačane nagone, pogotovo za kockanjem, kao i nemogućnost da kontrolišu iste dok koriste aripiprazol. Drugi primećeni nagoni su: pojačan seksualni nagon, kompulzivna kupovina, kompulzivno prejedanje, kompulzivno jedenje i druga impulzivna ili kompulzivna ponašanja. Naročito je važno da doktor pita pacijente ili njihove negovatelje jesu li razvili nov ili pojačan nagon za kockanjem, seksualni nagon, kompulzivne kupovine, prejedanja ili kompulzivnog jedenja ili druge nagone dok se leče aripiprazolom. Potrebno je imati na umu da simptomi poremećaja kontrole nagona mogu biti povezani sa osnovnim poremećajem; međutim u nekim slučajevima, zabeležen je prestanak poriva sa smanjenjem doze ili prestankom primene leka. Ako se ne prepoznaju, poremećaji kontrole nagona mogu naškoditi kako pacijentu, tako i drugima. Ako pacijent razvije takve nagone dok uzima aripiprazol, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prestanak primene leka (videti deo 4.8).

Pacijenti sa hiperkinetskim sindromom sa poremećajem pažnje (ADHD)"

Uprkos velikoj učestalosti komorbiditeta bipolarnoga poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupno je vrlo malo podataka o bezbednosti istovremene primene leka aripiprazol i stimulansa; zato je potreban naročiti oprez kod istovremene primene te dve vrste lekova.

Laktoza

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

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Zbog antagonističkog delovanja na  $\alpha_1$ -adrenergičke receptore, aripiprazol može pojačati dejstvo pojedinih antihipertenzivnih lekova.

S obzirom na primarno dejstvo aripiprazola na centralni nervni sistem (CNS), potreban je oprez kada se aripiprazol uzima u kombinaciji sa alkoholom ili drugim lekovima koji deluju na CNS a čije se neželjene reakcije, kao što je sedacija, preklapaju (videti odeljak 4.8).

Potreban je oprez kada se aripiprazol primenjuje istovremeno sa lekovima za koje se zna da izazivaju produženje QT intervala ili disbalans elektrolita.

Potencijal drugih lekova da utiču na aripiprazol

Famotidin, blokator sekrecije želudačne kiseline i antagonist  $H_2$  receptora, smanjuje stepen resorpcije 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, pa stoga nije potrebno prilagoditi dozu kod pušača.

*Hinidin i drugi inhibitori CYP2D6*

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, jak inhibitor CYP2D6 (kinidin) povećao je površinu ispod krive (PIK) aripiprazola za 107%, dok je maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) ostala nepromenjena. Vrednost PIK dehidro-aripiprazola, aktivnog metabolita, smanjila se za 32%, a  $C_{max}$  za 47%. Potrebno je smanjiti dozu leka Bipodis na otprilike polovinu propisane doze kad se istovremeno počne primjenjivati kinidin. Slična dejstva se mogu očekivati i od drugih jakih inhibitora enzima CYP2D6, kao što su fluoksetin i paroksetin, pa se zato moraju sprovesti slična smanjenja doze.

*Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4*

U kliničkim ispitivanjima na zdravim ispitanicima, snažan inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povećao je vrednost PIK aripiprazola za 63%, a  $C_{max}$  za 37%. Vrednost PIK dehidro-aripiprazola povećala se za 77%, a  $C_{max}$  za 43%. Kod sporih CYP2D6 metabolizatora, istovremena upotreba snažnih inhibitora enzima CYP3A4 može da dovede do viših koncentracija aripiprazola u plazmi u odnosu na one kod brzih CYP2D6 metabolizatora. Kad se razmatra mogućnost istovremene primene ketokonazola i drugih snažnih inhibitora enzima CYP3A4 sa lekom Bipodis, moguća korist od istovremene primene mora biti veća od potencijalnog rizika za pacijenta. Kad se lek Bipodis primenjuje istovremeno sa ketokonazolom, potrebno je smanjiti dozu leka Bipodisna otprilike polovinu propisane doze. Drugi snažni inhibitori enzima CYP3A4, kao što su itrakonazol i inhibitori HIV proteaza, mogu imatislična dejstva, pa je zato potrebno sprovesti slična smanjenja doze.

Nakon prekida primene inhibitora enzima CYP2D6 ili 3A4, dozu leka aripiprazol treba povećati na nivo koji je primenjivan pre započinjanja istovremene terapije.

Kad se slabi inhibitori enzima CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram) primenjuju istovremeno sa aripiprazolom, može se očekivati umereno povećanje koncentracije aripiprazola.

#### *Karbamazepin i drugi indiktori CYP3A4*

Nakon istovremene primene karbamazepina, snažnog induktora enzima CYP3A4, geometrijski određena srednja vrednost  $C_{max}$  aripiprazola bila je manja za 68%, a vrednost PIK za 73% u poređenju sa onima kad se aripiprazol (30 mg) primenjavao kao monoterapija. Slično, geometrijski određena srednja vrednost  $C_{max}$  dehidroaripiprazola nakon istovremene primene sa karbamazepinom bila je manja za 69%, a vrednost PIK za 71% od onih nakon lečenja aripiprazolom u monoterapiji. Dozu leka aripiprazol treba udvostručiti kad se uz aripiprazol istovremeno primenjuje karbamazepin. Slična dejstva mogu se očekivati i od drugih snažnih induktora enzima CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, 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 se istovremeno sa aripiprazolom primenjivali valproat ili litijum nije bilo klinički značajnih promena u koncentracijama aripiprazola, pa zato nije potrebno prilagođavanje doze kada se valproat ili litijum primenjuju uz aripiprazol.

#### Potencijal leka Bipodis da utiče na druge lekove:

U kliničkim studijama, doze aripiprazola od 10 do 30 mg dnevno nisu imale značajan uticaj na metabolizam supstrata CYP2D6 (odnos deksstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) i 3A4 (deksstrometorfan). Osim toga, aripiprazol i dehidro-aripiprazol *in vitro* nisu pokazali potencijal da menjaju metabolizam posredovan enzimom CYP1A2, pa zato nije verovatno da će aripiprazol izazvati klinički važne interakcije sa drugim lekovima koji se metabolišu putem ovih enzima.

Kad se aripiprazol primenjavao istovremeno sa valproatom, litijumom ili lamotriginom, nije bilo klinički značajnih promena u koncentracijama valproata, litijuma ili lamotrigina.

#### *Serotoninski sindrom*

Zabeleženi su slučajevi serotoninskog sindroma kod pacijenata na terapiji aripiprazolom, i mogući znaci i simptomi karakteristični za ovo stanje mogu se pojaviti naročito tokom istovremene primene sa drugim serotonergičkim lekovima, kao što su SSRI/SNRI, ili lekovima koji dokazano povećavaju koncentracije aripiprazola u plazmi (videti odeljak 4.8).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije aripiprazola kod trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije, međutim, uzročno-posledična veza tih anomalija sa aripiprazolom nije mogla biti ustanovljena. Studije na životinjama ne mogu da isključe mogući razvoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Pacijentkinjama treba savetovati da obaveste svog lekara ukoliko ostanu trudne ili planiraju trudnoću tokom lečenja aripiprazolom. Zbog nedovoljnih informacija o bezbednosti primene kod ljudi i zabrinjavajućih rezultata ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja, ovaj lek ne treba koristiti u trudnoći, osim ako očekivana korist za majku nije jasno opravdana potencijalni rizikom za fetus.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući i aripiprazol) tokom trećeg trimestra trudnoće, nakon porođaja su pod rizikom od neželjenih reakcija uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome obustave primene leka, koji se mogu razlikovati po težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertoniya, hipotoniya, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaji hranjenja. Shodno tome, novorođenčad treba pažljivo pratiti (videte deo 4.8).

### Dojenje

Aripiprazol se kod ljudi izlučuje u majčino mleko. Uzimajući u obzir korist dojenja deteta i korist terapije za majku, mora se doneti odluka o prestanku dojenja ili prekidu terapije aripiprazolom/apstinenciji.

### Plodnost

Na osnovu podataka iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti, aripiprazol nije imao uticaja na plodnost.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Aripiprazol ima mali do srednji uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i korišćenja mašina usled potencijalnih posledica na nervni sistem i vid kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamućen vid i diplopija.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnih podataka

Najčešće prijavljene neželjene reakcije 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  $< 1/10\ 000$  i nepoznato (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 spontanih izveštaja. Shodno tome, učestalost ovih neželjenih događaja je kvalifikovana kao „nepoznato“.

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Često</b>	<b>Povremeno</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>			leukopenija, neutropenija, trombocitopenija
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otečen jezik, edem jezika, edem lica, svrab i urtikariju)
<b>Endokrini poremećaji</b>		hiperprolaktinemija	dijabetesna hiperosmolarna koma, dijabetesna ketoacidoza
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	dijabetes melitus	hiperglikemija	hiponatremija, anoreksija smanjena telesna masa, povećanje telesne mase



<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	nesanica anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	pokušaj samoubistva, suicidalne misli i izvršeno samoubistvo (videti odeljak 4.4) patološko kockanje, poremećaji kontrole nagona, kompulzivno prejedanje, kompulzivna kupovina, poriomanija, agresivnost, agitacija, nervoza
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	akatizija ekstrapiramidalni poremećaj tremor glavobolja sedacija somniaencija omaglica	tardivna diskinezija ,distonija	neuroleptički maligni sindrom (NMS), <i>grand mal</i> konvulzije, serotoninski sindrom, poremećaj govora
<b>Poremećaji oka</b>	zamagljen vid	diplopija	
<b>Kardiološki poremećaji</b>		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt, <i>Torsades de pointes</i> , produženje QT intervala, ventrikularne aritmije, srčani zastoj, bradikardija
<b>Vaskularni poremećaji</b>		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i trombozu dubokih vena) hipertenzija, sinkopa
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		štucanje	aspiracijska pneumonija, laringospazam, orofaringealni spazam
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	konstipacija dispepsija mučnina pljuvačna hipersekrecija povraćanje		pankreatitis, disfagija, dijareja, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>			zatajenje jetre, hepatitis
			insuficijencija jetre hepatitis, žutica povišene vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), povišene vrednosti aspartat aminotransferaze (AST), povišene vrednosti gama-glutamil transferaze (GGT), povišene vrednosti alkalne fosfataze

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			osip, reakcija fotosenzitivnosti, alopecija, hiperhidroza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</b>			rabdomioliza, mialgija, ukočenost
<b>Poremećaji bubrega i lurinarnog sistema</b>			urinarna inkontinencija, retencija urina
<b>Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja</b>			sindrom obustave kod novorođenčadi (videti odeljak 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>			prijapizam
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	umor		poremećaj regulacije telesne temperature (npr. hipotermija, pireksija), bol u grudima, periferni edem
<b>Ispitivanja</b>			povišen nivo glukoze u krvi, povišen glikolizirani hemoglobin, fluktuacija glukoze u krvi, povišena vrednost kreatin fosfokinaze

Opis odabranih neželjenih reakcija  
Odrasli

*Ekstrapiramidalni simptomi (EPS):*

*Shizofrenija* – u dugotrajnom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 52 nedelje, pacijenti lečeni aripiprazolom imali su nisku ukupnu incidencu (25,8%) EPS-a uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u poređenju sa onima lečenim haloperidolom (57,3%). U dugotrajnom placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 26 nedelja, incidenca EPS-a bila je 19% kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 13,1% kod pacijenata u placebo grupi. U drugom dugotrajnom kontrolisanom ispitivanju u trajanju 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 tipa 1* - u kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 12 nedelja, incidenca EPS-a bila je 23,5% kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 53,3% kod pacijenata lečenih haloperidolom. U drugom ispitivanju u trajanju od 12 nedelja, incidenca EPS-a bila je 26,6% kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 17,6% kod pacijenata lečenih litijumom. U dugotrajnoj fazi terapije održavanja u trajanju od 26 nedelja u sklopu jednog placebom kontrolisanog ispitivanja, incidenca EPS-a bila je 18,2% kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 15,7% kod pacijenata u placebo grupi.

*Akatizija*

U placebom kontrolisanim ispitivanjima, učestalost akatizije kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem bila je 12,1% uz aripiprazol i 3,2% uz placebo. Kod pacijenata sa shizofrenijom, incidenca akatizije bila je 6,2% prilikom primene aripiprazola i 3,0% prilikom primene placeba.

### *Distonija:*

Klasni uticaj: Simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije grupa mišića, mogu nastati kod osetljivih pojedinaca tokom prvih nekoliko dana lečenja. Simptomi distonije uključuju: spazam mišića vrata, koji ponekad napreduje do spazma grla; teškoće pri gutanju; i teškoće pri disanju i/ili protruzija jezika. Dok se ovi simptomi mogu javiti i pri niskim dozama, češće se i sa većom ozbiljnošću javljaju pri visokim dozama antipsihotika prve generacije. Povećan rizik od akutnih distonija primećuje se kod muškaraca i mlađih starosnih grupa.

### *Prolaktin*

U kliničkim ispitivanjima u odobrenim indikacijama i u postmarketinškom periodu, zabeleženo je i povećanje i smanjenje prolaktina u serumu prilikom primene aripiprazola u poređenju sa početnim vrednostima (videti odeljak 5.1)

### *Laboratorijski parametri*

Poređenje između aripiprazola i placeba u procentu pacijenata koji su iskusili potencijalno klinički značajne promene u rutinskim laboratorijskim ispitivanjima i parametrima lipida (videti odeljak 5.1) nisu otkrile nikakve medicinski važne razlike. Povećanja vrednosti CPK (kreatin fosfokinaze), generalno prolazna i asimptomatska, bila su zabeležena kod 3,5% pacijenata lečenih aripiprazolom u poređenju sa 2% pacijenata koji su primili placebo.

### Pedijatrijska populacija:

#### *Shizofrenija kod adolescenata uzrasta od 15 i više godina*

U kratkoročnoj placebo kontrolisanoj studiji kod 302 adolescenata (13-17 godina) sa shizofrenijom,, učestalost i vrsta neželjenih dejstava bili su slični kao kod odraslih, osim što su sledeće reakcije bile zabeležene češće kod adolescenata koji su primali aripiprazol nego kod odraslih koji su primali aripiprazol (i češće nego sa placebo)

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

Bezbednosni profil u jednom 26-nedeljnom otvorenom produžetku ispitivanja bio je sličan onome koji je zabeležen u kratkotrajnom, placebo kontrolisanom ispitivanju.

Bezbednosni profil u dugoročnom, dvostruko slepom ispitivanju kontrolisanom placebo bio je takođe sličan, osim za sledeće reakcije koje su se javljale učestalije nego kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali placebo: smanjenje telesne mase, povećane vrednosti insulina u krvi, aritmija i leukopenija su se javljale često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

U celokupnoj ispitanoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (uzrasta od 13 do 17 godina) koji su primali lek u trajanju do 2 godine, incidenca niskog nivoa prolaktina u serumu kod osoba ženskog pola ( $< 3$  nanograma /mL) bila je 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 nivoa prolaktina u serumu kod osoba ženskog pola ( $< 3$  nanograma /ml) iznosila je 25,6 %, a kod osoba muškog pola ( $< 2$  nanograma/ml) 45,0 %.

U dva dugoročna ispitivanja kod adolescentnih pacijenata (13 – 17 godina) sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem tip I lečenih aripiprazolom, učestalost javljanja niskog nivoa prolaktina u serumu kod osoba ženskog pola ( $< 3$  nanograma /mL) iznosila je 37,0% a kod osoba muškog pola ( $< 2$  nanograma/mL) 59,4%.

#### *Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I kod adolescenata uzrasta od 13 godina i starijih*

Učestalost i vrsta neželjenih reakcija kod adolescenata sa bipolarnim poremećajem tipa I bile su slične onima kod odraslih pacijenata, osim sledećih: 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 delu abdomena, ubrzan srčani ritam, povećanje telesne mase, pojačan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sledeće neželjene reakcije mogle bi biti povezane s odgovorom na dozu: 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 tipa I iznosile su 2,4 kg za aripirazol i 0,2 kg za placebo u 12. nedelji odnosno 5,8 kg za aripirazol i 2,3 kg za placebo u 30. nedelji.

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

U pedijatrijskoj populaciji sa bipolarnim poremećajem (uzrata od 10 do 17 godina) pri lečenju koje je trajalo do 30 nedelja, učestalost javljanja niskog nivoa prolaktina u serumu iznosila je 28,0% kod žena (<3 nanograma/mL) i 53,3% kod muškaraca (<2 nanograma/mL).

#### *Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona*

Patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivna kupovina i prejedanje ili kompulzivno jedenje mogu da se jave kod pacijenata koji koriste aripirazol (videti odeljak 4.4).

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi i znaci

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom iskustvu, kod odraslih pacijenata bila su zabaležena slučajna ili namerna akutna predoziranja samo aripirazolom 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. Pored toga, kod dece su prijavljeni izveštaji o slučajnom predoziranju aripirazolom (do 195 mg), ali bez smrtnih ishoda. Prijavljeni potencijalno medicinski ozbiljni znaci i simptomi uključivali su somnolenciju, prolazan gubitak svesti i ekstrapiramidalne simptome.

### Zbrinjavanje predoziranja

Zbrinjavanje predoziranja potrebno je usmeriti na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti disajnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju i kontrolu simptoma. Potrebno je razmotriti i mogućnost upotrebe više lekova. Zbog toga je potrebno odmah početi sa praćenjem rada kardiovaskularnog sistema i uključiti kontinuirano elektrokardigrafsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. Nakon potvrde ili sumnje na predoziranje aripirazolom, potrebno je nastaviti sa strogim lekarskim nadzorom i praćenjem pacijenata sve do oporavka.

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

### Hemodijaliza

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

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Psihotropici, 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 sa dopaminskim D<sub>2</sub> i serotoninskim 5-HT<sub>1a</sub> receptorima i antagonizma sa serotoninskim 5-HT<sub>2a</sub> receptorima. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva na životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i svojstva agonista u životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visok afinitet vezivanja za dopaminske D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>, serotoninske 5-HT<sub>1a</sub> i 5-HT<sub>2a</sub> receptore i umeren afinitet za dopaminske D<sub>4</sub>, serotoninske 5-HT<sub>2c</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, alfa-1 adrenergičke i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Aripiprazol je takođe pokazao umereni afinitet vezivanja za mesto ponovnog preuzimanja serotonina i nije pokazao značajan afinitet za muskarinske receptore. Interakcija sa drugim receptorima osim dopaminskih i serotoninskih podtipova može objasniti neke druge kliničke efekte aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 do 30 mg primenjene jednom dnevno kod zdravih ispitanika tokom 2 nedelje proizvele su dozno zavisno smanjenje vezivanja <sup>11</sup>C-rakloprida, liganda D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptora u *nucleus caudatus*-u i *putamen*-u, kako se pokazalo pozitronskom emisijom tomografijom.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

##### Odrasli

##### *Shizofrenija*

U tri kratkotrajne (4-6 nedelje), placebom kontrolisane studije koje su uključile 1228 odraslih pacijenata sa pozitivnim ili negativnim simptomima shizofrenije, aripiprazol je bio udružen sa statistički značajnim

poboljšanjima psihotičnih simptoma u poređenju sa placebom.

Aripiprazol je efikasan u održanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane terapije kod odraslih pacijenata koji su na početku lečenja pokazali terapijski odgovor. U haloperidolom kontrolisanom ispitivanju, udeo pacijenata kod kojih se održao terapijski odgovor na lek do 52. nedelje ispitivanja bio je sličan u obe grupe (aripiprazol 77 % i haloperidol 73 %). Ukupna stopa završetka ispitivanja bila je značajno viša u grupi pacijenata koji su uzimali aripiprazol (43%) nego kod onih na haloperidolu (30%). Aktuelni rezultati na skalama ocenjivanja koje su se koristile kao sekundarni ciljevi, uključujući PANSS i *Montgomery-Asberg* skalu ocenjivanja depresije, pokazali su značajno veće poboljšanje u odnosu na haloperidol.

U placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 26 nedelja koje je uključilo stabilizovane pacijente sa hroničnom shizofrenijom, stopa relapsa od 34% bila je značajno manja u grupi koja je uzimala aripiprazol u odnosu na 57% u placebo grupi.

##### *Povećanje telesne mase*

U kliničkim ispitivanjima nije se pokazalo da aripiprazol indukuje klinički značajno povećanje telesne mase. U 26-nedeljnom, olanzapinom kontrolisanom, dvostruko slepom, multinacionalnom ispitivanju koje je uključilo 314 pacijenata sa shizofrenijom, i gde je primarna krajnja tačka bila povećanje telesne mase, ta je krajnja tačka od najmanje 7% povećanja telesne mase u odnosu na početnu vrednost (tj., povećanje od najmanje 5,6 kg na srednju početnu masu od ~80,5 kg) bila zabeležena kod značajno manjeg broja pacijenata

u grupi na aripiprazolu (N= 18, ili 13% pacijenata koji su se mogli proceniti) u poređenju sa grupom koja je uzimala olanzapin (n= 45, ili 33% pacijenata koji su se mogli proceniti).

#### *Lipidni parametri*

U analizi objedinjenih podataka o lipidnim parametrima prikupljenima u placebo kontrolisanim ispitivanjima kod odraslih pacijenata nije se pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajne promene nivoa ukupnog holesterola, triglicerida, HDL i LDL.

#### *Prolaktin*

Vrednosti prolaktina evaluirani su u svim ispitivanjima i pri primeni svih doza aripiprazola (n = 28242). Pojava hiperprolaktinemije ili povećanih vrednosti prolaktina u serumu kod pacijenata lečenih aripiprazolom (0,3 %) bila je slična rezultatima placebo ispitivanja (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

Pojava hipoprolaktinemije ili smanjenih vrednosti prolaktina u serumu 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 dva tronedeljna, placebo kontrolisana ispitivanja monoterapije fleksibilnom dozom kod pacijenata sa maničnim ili mešanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je pokazao bolju efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju maničnih simptoma tokom 3 nedelje. Ova ispitivanja su vršena kod pacijenata sa ili bez psihotičkih karakteristika i sa ili bez brzih ciklusa.

U jednom tronedeljnom, placebo kontrolisanom ispitivanju monoterapije fiksnom dozom kod pacijenata sa maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol nije pokazao bolju efikasnost u odnosu na placebo.

U dva ispitivanja, placebo i aktivno kontrolisanom ispitivanju monoterapije u trajanju od 12 nedelja kod pacijenata sa maničnom ili mešanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, sa ili bez psihotičkih 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 jednom šestonedeljnom, placebo kontrolisanom ispitivanju koje je uključilo pacijente sa maničnom ili mešanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa ili bez psihotičkih 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 smanjenja.

U placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 26 nedelja, nakon kojeg je usledio produžetak u trajanju od 74 nedelje, kod maničnih pacijenata koji su postigli remisiju pomoću aripiprazola tokom stabilizacione faze pre randomizacije, aripiprazol se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji relapsa bipolarnog poremećaja, prvenstveno u prevenciji relapsa manije, ali nije se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji relapsa depresije.

U jednom placebo kontrolisanom ispitivanju, koje je trajalo 52 nedelje, kod pacijenata sa trenutno prisutnim maničnim ili mešanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, koji su postigli kontinuiranu remisiju (Y-MRS i MADRS ukupni broj  $\leq 12$ ) sa aripiprazolom (10 mg dnevno do 30 mg dnevno) kao adjuvantnom terapijom uz litijum ili valproat tokom 12 uzastopnih nedelja, adjuvantna terapija aripiprazolom pokazala je nadmoćnu efikasnost u odnosu na placebo sa 46%-tnim smanjenjem rizika (odnos rizika je 0,54) u prevenciji relapsa bipolarnog poremećaja i sa 65%-tnim smanjenjem rizika (odnos rizika je 0,35) u

prevenciji relapsa maničnog poremećaja u odnosu na adjuvantnu terapiju placebom, ali nije uspela da pokaže nadmoćnost u odnosu na placebo u prevenciji relapsa depresije. Adjuvantna terapija aripiprazolom se pokazala nadmoćnom u odnosu na placebo u sekundarnim ishodima merenja, CGI-BP pokazatelj težine bolesti (manija) (CGI-BP Severity of Illness score).

U ovom ispitivanju, pacijentima su ispitivači dodelili monoterapiju litijumom ili valproatom da se utvrdi delimičan izostanak odgovora. Pacijenti su bili stabilni tokom 12 uzastopnih nedelja na kombinaciji sa aripiprazolom i jednakim stabilizatorom raspoloženja.

Stabilizovani pacijenti su bili randomizovani da nastave sa istim stabilizatorom raspoloženja u dvostruko slepom ispitivanju aripiprazola ili placeba. Četiri podgrupe stabilizatora raspoloženja su se procenjivale u randomizovanoj fazi: aripiprazol + litijum, aripiprazol + valproat, placebo + litijum, placebo + valproat.

*Kaplan-Meier-ove* stope učestalosti relapsa bilo koje epizode raspoloženja u adjuvantnoj terapiji bile su 16% kod podgrupa aripiprazol + litijum i 18% kod aripiprazol + valproat u odnosu na 45% kod placebo + litijum, 19% kod placebo + valproat.

### Pedijatrijska populacija:

#### *Shizofrenija kod adolescenata:*

U jednom šestonedeljnom, placebom kontrolisanom ispitivanju u koje je bilo uključeno 302 adolescenata sa shizofrenijom (13-17 godina) i prisutnim pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem kliničke slike psihotičnih simptoma u poređenju sa placebom.

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

U randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 60 do 89 nedelja kod adolescentnih ispitanika (n = 146; u uzrasta od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom postojala je statistički značajna razlika u stopi relapsa psihotičnih simptoma između grupe koja je primala aripiprazol (19,39%) i grupe koja je primala placebo (37,50%). Najpribližni odnos rizika (HR) iznosila je 0,461 (95 % interval pouzdanosti: 0,242-0,879) u ukupnoj populaciji. U analizi podgrupa, procena HR-a iznosila je 0,495 kod ispitanika uzrasta od 13 do 14 godina u odnosu na 0,454 kod ispitanika u dobi od 15 do 17 godina.

Međutim, procena HR-a u mlađoj (uzrast od 13 do 14 godina) grupi nije bila precizna zbog manjeg broja ispitanika u toj grupi (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), a interval pouzdanosti ove procene (u rasponu od 0,151 do 1,628) nije omogućavao donošenje zaključka o prisutnosti terapijskog učinka. Nasuprot tome, 95%-tni interval pouzdanosti za HR u starijoj podgrupi (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) iznosio je 0,242 do 0,879 pa se stoga moglo zaključiti da je kod starijih pacijenata bio prisutan terapijski učinak.

#### *Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I kod dece i adolescenata*

Aripiprazol je ispitivan u 30-nedeljnom placebom kontrolisanom ispitivanju u kojem je učestvovalo 296 dece i adolescenata (10-17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterijume za bipolarni poremećaj tipa I sa maničnim ili mešanim epizodama, sa psihotičnim karakteristikama ili bez njih, koji su na početku lečenja imali Y-MRS rezultat  $\geq 20$ . Među pacijentima uključenima u primarnu analizu efikasnosti, njih 139 u tom trenutku je imalo dijagnostifikovan ADHD kao propratnu bolest.

Aripiprazol je bio superioran u odnosu na placebo kada je u pitanju promena ukupnog Y-MRS rezultata 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 povezanom propratnom bolešću nego u grupi koja nije imala ADHD i u kojoj nije primećena razlika u odnosu na placebo. Prevencija relapsa nije utvrđena.

Neželjena dejstva koja su se najčešće javljala tokom lečenja kod pacijenata koji su primali dozu od 30 mg bili su ekstrapiramidalni 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 pacijenata koji su primali placebo.

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

Aripiprazol je ispitivan kod pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina u dva placebom kontrolisana ispitivanja u trajanju od 8 nedelja [jedno sa fleksibilnom dozom (2-15 mg/dan), drugo sa fiksnom dozom (5, 10 ili 15 mg/dan)] i jednom otvorenom ispitivanju u trajanju od 52 nedelje. Početna doza u ovim ispitivanjima iznosila je 2 mg dnevno, a zatim je bila povećana na 5 mg dnevno nakon nedelju dana, a zatim se povećavala za po 5 mg dnevno svakih nedelju dana sve dok se nije postigla ciljna doza. Više od 75% pacijenata imalo je manje od 13 godina. Aripiprazol je bio statistički efikasniji u poređenju sa placebom prema rezultatima na podskali Razdražljivosti ABC lestvice (engl. *Abberant Behaviour Checklist Irritability*). Međutim, klinički značaj ovog nalaza nije utvrđen. Bezbednosni profil uključio je povećanje telesne mase i promene nivoa prolaktina. Trajanje dugoročnog ispitivanja bezbednosti primene bilo je ograničeno na 52 nedelje. Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja, incidenca niskog nivoa prolaktina u serumu kod osoba ženskog pola (<3 nanograma/mL) lečenih aripiprazolom iznosila je 27/46 (58,7%), a kod osoba muškog pola (<2 nanograma/mL) 258/298 (86,6%). U placebom kontrolisanim ispitivanjima srednje povećanje telesne mase iznosilo je 0,4 kg u grupama koje su primale placebo i 1,6 kg u grupama koje su primale aripiprazol.

Aripiprazol je ispitivan i u placebom kontrolisanom ispitivanju dugoročnom ispitivanju. Nakon stabilizacije stanja sa aripiprazolom (2-15 mg/dan) tokom 13-26 nedelja, bolesnici sa stabilnim odgovorom sledećih 16 nedelja su održavani na aripiprazolu ili su prebačeni na placebo. *Kaplan-Meierova* stopa relapsa u 16. nedelji za pacijente na aripiprazolu iznosila je 35 % dok je za one na placebo bila 52 %; odnos hazarda relapsa u tih 16 nedelja (aripiprazol/placebo) bio je 0,57 (nije statistički značajna razlika). Srednje povećanje telesne mase pacijenata tokom faze stabilizacije (najviše 26 nedelja) kod ispitanika na aripiprazolu iznosilo je 3,2 kg, a u drugoj fazi ispitivanja (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 prijavljeni tokom faze stabilizacije kod 17 % pacijenata, pri čemu se kod 6,5 % pacijenata pojavio i tremor.

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

Efikasnost aripiprazola je bila ispitana kod pedijatrijskih ispitanika sa *Touretteovim* sindromom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 8 nedelja, u kojem su korišćene fiksne doze u zavisnosti od telesne mase u rasponu od 5-20 mg na dan sa početnom dozom 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 lestvici težine tikova (*Total Tic Score – Yale Global Tic Severity Scale – TTS-YGTSS*). Aripiprazol je pokazao poboljšanje na lestvici 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 takođe je bila procenjena u fleksibilnom rasponu doza od 2 mg na dan do 20 mg na dan uz početnu dozu od 2 mg kod pedijatrijskih ispitanika sa *Touretteovim* sindromom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 10 nedelja sprovedenom u Južnoj Koreji. Pacijenti su bili uzrasta od 6 do 18 godina i imali su prosečno 29 bodova na lestvici TTS-YGTSS na početku ispitivanja. Grupa koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje od 14,97 na lestvici TTS-YGTSS od početne vrednosti od one u 10. nedelji u poređenju sa poboljšanjem od 9,62 u grupi koja je primala placebo.

S obzirom na veličinu terapijskog učinka u odnosu na veliki učinak placeba i nejasne učinke u pogledu psihosocijalnog funkcionisanja, u ova dva kratkotrajna ispitivanja nije ustanovljena klinička značajnost uočene delotvornosti. Nisu dostupni dugoročni podaci o bezbednosti i efikasnosti aripiprazola u ovom promenljivom poremećaju.

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



## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Aripiprazol se dobro resorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi u roku od 3-5 sati nakon doziranja. Aripiprazol prolazi minimalno kroz presistemski metabolizam. Apsolutna bioraspoloživost nakon primene oralne tablete je 87%. Obrok bogat mastima ne utiče na farmakokinetiku aripiprazola.

### Distribucija:

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

### Metabolizam:

Aripiprazol se ekstenzivno metaboliše u jetri, prvenstveno preko tri puta biotransformacijske: dehidrogenacije, hidroksilaciju i N-dealkilacije. Na osnovu ispitivanja *in vitro*, zna se da su enzimi CYP3A4 i CYP2D6 odgovorni su za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, dok N-dealkilaciju katalizuje enzim CYP3A4.

Aripiprazol je dominantni oblik gotovog leka u sistemskoj cirkulaciji. U stanju ravnoteže, dehidro-aripiprazol, aktivni metabolit aripiprazola, čini približno 40% vrednosti PIK aripiprazola u plazmi.

### Eliminacija:

Srednja vrednost poluvremena eliminacije aripiprazola iznosi približno 75 sati kod brzih CYP2D6 metabolizatora i približno 146 sati kod slabih CYP2D6 metabolizatora.

Ukupni klirens aripiprazola je 0,7 mL/min/kg i primarno se odvija putem jetre.

Nakon jednokratne oralne doze aripiprazola obeženog radioaktivnim izotopom [<sup>14</sup>C], oko 27% primenjene radioaktivnosti pojavi se u mokraći, a približno 60% u stolici. Manje od 1% neizmenjenog aripiprazola izluči se mokraćom, a približno 18% se otkrije u neizmenjenom obliku u fecesu.

### Pedijatrijska populacija:

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

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

### *Stariji pacijenti*

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih osoba i mlađih odraslih osoba, niti postoji ikakav vidljiv učinak uzrasta u analizi populacione farmakokinetike kod pacijenata sa shizofenijom.

### Pol

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika muškog i ženskog pola, niti je analiza populacione farmakokinetike kod pacijenata sa shizofenijom pokazala da postoji ikakav merljiv uticaj pola.

### *Pušenje*

Populacionom farmakokinetikom je pokazano da nema dokaza o klinički značajnim efektima pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

## Rasa

Populaciona farmakokinetička procena nije pokazala dokaze o razlikama u farmakokinetici aripiprazola povezanih sa rasom.

## Oštećenje funkcije bubrega

Utvrđeno je da su farmakokinetički parametri aripiprazola i dehidro-aripiprazola slični kod pacijenata sa teškim oboljenjem bubrega i mladih, zdravih ispitanika

## Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje jednokratne doze kod ispitanika sa različitim stepenima ciroze jetre (*Child-Pugh* klase A, B, i C) nije pokazalo da postoji značajan uticaj oštećenja jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidro-aripiprazola, ali ispitivanje je uključilo samo 3 pacijenta sa cirozom jetre iz klase C, što nije dovoljno za donošenje zaključaka o njihovom metaboličkom kapacitetu.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti primene tokom konvencionalnih ispitivanja farmakologije bezbednosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu pokazali da postoji bilo kakav poseban rizik za ljude.

Toksikološki značajna dejstva bila su primećena samo pri dozama ili izloženosti koje su bile dovoljno veće od maksimalne doze ili izloženosti koja postoji kod ljudi, što ukazuje da su ta dejstva ograničena ili da nisu značajna za kliničku primenu. Ona su uključivala adrenokortikalnu toksičnost zavisnu od doza (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak ćelija parenhima) 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 povećanu učestalost adrenokortikalnih karcinoma i kombinacija adrenokortikalnih adenoma/karcinoma kod ženki pacova koje su primale dozu od 60 mg/kg/dan (10 puta veća srednja PIK u stanju ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude). Najveća netumorogena ekspozicija kod ženki pacova bila je 7 puta veća od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi.

Dodatni nalaz je holelitijaza kao posledica precipitacije sulfatnih konjugata hidroksi metabolita aripiprazola u žučnoj kesi majmuna, nakon ponovljene oralne doze 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 bazirano na mg/m<sup>2</sup>). Međutim, koncentracije sulfatnih konjugata hidroksi-aripiprazola u ljudskoj žuči pri najvišoj predloženoj dozi od 30 mg dnevno nisu bile veće od 6% od koncentracije u žuči pronađene kod majmuna u 39-nedeljnom ispitivanju i daleko su ispod (6%) njihovih granica rastvorljivosti *in vitro*.

U ispitivanjima ponovljene doze kod mladunaca pacova i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je uporediv sa onima kod odraslih životinja i nije bilo dokaza o neurotoksičnosti ili neželjenih dejstava na razvoj.

Na osnovu rezultata kompletnog obima standardnih testova genotoksičnosti, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije narušio fertilitet u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti.

Razvojna toksičnost, uključujući dozno-zavisnu odloženu fetalnu osifikaciju zavisnu od doze i mogući teratogeni uticaji, bili su primećeni kod pacova pri dozama koje su izazvale subterapijsku izloženost (bazirano na 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 nastupila je pri dozama sličnima onima koje izazivaju razvojnu toksičnost.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna, tip 101;  
Laktoza, monohidrat;  
Skrob, kukuruzni;  
Hidroksipropilceluloza;  
Celuloza, mikrokristalna, tip 102;  
Magnezijum-stearat.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo

## **6.3. Rok upotrebe**

30 (trideset) meseci.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Bipodis, 30x5 mg, tablete*

Unutrašnje pakovanje je blister (Alu/Alu) sa 10 tableta

Spoljašnje pakovanje je složva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i

Uputstvo za lek

*Bipodis, 30x10 mg, tablete*

Unutrašnje pakovanje je blister (Alu/Alu) sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i

Uputstvo za lek.

*Bipodis, 30x15 mg, tablete*

Unutrašnje pakovanje je blister (Alu/Alu) sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i

Uputstvo za lek.

## **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**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD

Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Bipodis, tablete, 30x( 5 mg): 515-01-04371-18-001

Bipodis, tablete, 30x(10 mg): 515-01-04372-18-001

Bipodis, tablete, 30x(15 mg): 515-01-04373-18-001

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

Datum prve dozvole:

Bipodis,tablete, 30x( 5 mg): 11.03.2014.  
Bipodis,tablete, 30x(10 mg): 11.03.2014.  
Bipodis,tablete, 30x(15 mg): 11.03.2014.

Datum poslednje obnove dozvole:

Bipodis,tablete, 30x( 5 mg): 07.08.2019.  
Bipodis,tablete, 30x(10 mg): 07.08.2019.  
Bipodis,tablete, 30x(15 mg): 07.08.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

August, 2019.