

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazol STADA 300 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Aripiprazol STADA 400 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Aripiprazol STADA 300 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Fiecare flacon conține 300 mg aripiprazol sub formă de aripiprazol monohidrat.

Aripiprazol STADA 400 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Fiecare flacon conține 400 mg aripiprazol sub formă de aripiprazol monohidrat.

După reconstituire, fiecare ml de suspensie conține 200 mg aripiprazol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Pulbere: Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă

Solvent: Lichid limpede, transparent, practic lipsit de particule vizibile, pH = 5,0 – 7,0

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aripiprazol STADA este indicat pentru tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu aripiprazol oral.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru pacienții care nu au mai utilizat niciodată aripiprazol, tolerabilitatea față de aripiprazol oral trebuie să se producă înainte de inițierea tratamentului cu Aripiprazol STADA.

Nu este necesară stabilirea treptată a dozei de Aripiprazol STADA.

Doza inițială este administrată urmând schema de mai jos:

În ziua începerii tratamentului, trebuie administrată o injecție de Aripiprazol STADA 400 mg, apoi se continuă cu tratamentul oral cu aripiprazol 10 mg până la 20 mg pe zi, timp de 14 zile consecutive, pentru a menține concentrațiile terapeutice de aripiprazol în timpul începerii tratamentului.

După injecția inițială, doza de întreținere recomandată de Aripiprazol STADA este de 400 mg. Aripiprazol STADA de 400 mg trebuie administrat o dată pe lună, sub formă de injecție unică (nu înainte de 26 de zile de la injecția anterioară). Dacă apar reacții adverse la doza de 400 mg, trebuie avută în vedere scăderea dozei la 300 mg o dată pe lună.

Doze omise

Doze omise	
Momentul dozei omise	Acțiune
Dacă este omisă a doua sau a treia doză și intervalul de timp de la ultima injecție este:	
> 4 săptămâni și < 5 săptămâni	Injecția trebuie să fie administrată cât mai curând posibil, iar apoi trebuie reluat programul lunar de injecții.
> 5 săptămâni	Administrarea concomitentă de aripiprazol oral trebuie să fie reinițiată timp de 14 zile, odată cu administrarea următoarei injecții. Apoi trebuie reluat programul lunar de injecții.
Dacă sunt omise a patra doză sau dozele ulterioare (adică, după atingerea stării de echilibru) și intervalul de timp de la ultima injecție este:	
> 4 săptămâni și < 6 săptămâni	Injecția trebuie să fie administrată cât mai curând posibil, iar apoi trebuie reluat programul lunar de injecții.
> 6 săptămâni	Administrarea concomitentă de aripiprazol oral trebuie să fie reinițiată timp de 14 zile, odată cu administrarea următoarei injecții. Apoi trebuie reluat programul lunar de injecții.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Siguranța și eficacitatea aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg în tratamentul schizofreniei la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, doza trebuie gestionată cu atenție. Trebuie preferată forma de administrare orală (vezi pct. 5.2).

Pacienți cunoscuți ca metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6

La pacienții cunoscuți ca metabolizatori lenți prin intermediul enzimei CYP2D6:

- Doza inițială trebuie să fie Aripiprazol STADA de 300 mg și tratamentul trebuie continuat cu doza zilnică prescrisă de aripiprazol oral, timp de 14 zile consecutive. Doza de întreținere trebuie să fie Aripiprazol STADA de 300 mg o dată pe lună.

La pacienții cunoscuți ca metabolizatori lenți prin intermediul enzimei CYP2D6 și care utilizează concomitent un inhibitor puternic al CYP3A4:

Doza inițială trebuie scăzută la 200 mg (vezi pct. 4.5) și tratamentul trebuie continuat cu doza zilnică prescrisă de aripiprazol pe cale orală, timp de 14 zile consecutive.

După injecția inițială, se va vedea tabelul de mai jos pentru doza de întreținere recomandată de Aripiprazol STADA, care trebuie administrat o dată pe lună sub formă de injecție unică (nu înainte de 26 de zile de la injecția anterioară).

Ajustarea dozei de întreținere din cauza interacțiunilor cu inhibitorii CYP2D6 și/sau CYP3A4 și/sau inductorii CYP3A4

Ajustarea dozei de întreținere trebuie să se efectueze la pacienții care utilizează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A4 sau inhibitori puternici ai CYP2D6 mai mult de 14 zile. Dacă tratamentul cu inhibitorul CYP3A4 sau cu inhibitorul CYP2D6 este întrerupt, poate fi necesară creșterea dozei la doza anterioară (vezi pct. 4.5). În caz de reacții adverse după ajustarea dozei de Aripiprazol STADA, trebuie reevaluată necesitatea utilizării concomitente a inhibitorului CYP2D6 sau CYP3A4.

Utilizarea concomitentă mai mult de 14 zile a inductorilor CYP3A4 și Aripiprazol STADA trebuie evitată deoarece concentrațiile sanguine de aripiprazol scad, și este posibil să ajungă sub nivelurile de eficacitate (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei de întreținere de Aripiprazol STADA la pacienții care iau concomitent inhibitori puternici ai CYP2D6 și CYP3A4, și/sau inductori puternici ai CYP3A4 peste 14 zile

	Doză lunară ajustată
Pacienți care iau 400 mg de Aripiprazol STADA	
Inhibitori puternici ai CYP2D6 sau inhibitori puternici ai CYP3A4	300 mg
Inhibitori puternici ai CYP2D6 și inhibitori puternici ai CYP3A4	200 mg *
Inductori CYP3A4	A se evita utilizarea
Pacienți care iau 300 mg de Aripiprazol STADA	
Inhibitori puternici ai CYP2D6 sau inhibitori puternici ai CYP3A4	200 mg *
Inhibitori puternici ai CYP2D6 și inhibitori puternici ai CYP3A4	160 mg *
Inductori CYP3A4	A se evita utilizarea

* 200 mg și 160 mg pot fi obținute prin ajustarea volumului injectabil numai prin utilizarea Aripiprazol STADA pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și până la 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Aripiprazol STADA este numai pentru administrare intramusculară și nu trebuie să fie administrat intravenos sau subcutanat. Medicamentul trebuie să fie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății.

Suspensia trebuie să fie injectată lent, sub formă de injecție unică (dozele nu trebuie divizate) în mușchiul fesier sau deltoid. Trebuie avută grijă pentru a evita injectarea accidentală într-un vas de sânge.

Instrucțiunile complete pentru utilizarea și manipularea Aripiprazol STADA sunt prezente în prospect (informațiile destinate profesioniștilor din domeniul sănătății).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, ameliorarea stării clinice a pacientului poate apărea după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent în toată această perioadă.

Utilizarea la pacienți aflați în stare de agitație acută sau stare psihotică severă

Aripiprazol STADA nu trebuie utilizat în tratamentul stărilor de agitație acută sau a stărilor psihotice severe în care trebuie asigurat controlul imediat al simptomelor

Risc suicidar

Apariția comportamentului suicidar este inerentă în tulburările psihotice, iar în unele cazuri a fost raportată la scurt timp după inițierea sau schimbarea tratamentului antipsihotic, care include tratamentul cu aripiprazol (vezi pct. 4.8). Supravegherea atentă a pacienților cu risc înalt trebuie să însoțească tratamentul antipsihotic.

Tulburări cardiovasculare

Aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (istoric de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, stări care pot predispuce pacienții la hipotensiune arterială (deshidratare, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune arterială, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă. Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) în asociere cu medicamentele antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă frecvent factori de risc dobândiți pentru TEV, toți factorii de risc posibili pentru TEV trebuie identificați înaintea și în timpul tratamentului cu aripiprazol și trebuie luate măsuri de prevenție (vezi pct. 4.8).

Prelungirea intervalului QT

În studiile clinice privind tratamentul cu aripiprazol oral, incidența prelungirii intervalului QT a fost comparabilă cu cea observată în cazul administrării placebo. Aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu istoric familial de interval QT prelungit (vezi pct. 4.8).

Dischinezia tardivă

În studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat raportări mai puțin frecvente de dischinezie apărută pe neașteptate în timpul tratamentului cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu aripiprazol apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării (vezi pct. 4.8). Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindromul neuroleptic malign (SNM)

SNM este un complex de simptome posibil letale asociat cu medicamentele antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate a sistemului nervos vegetativ autonom (puls neregulat sau variații ale tensiunii arteriale, tahicardie, diaforeză și modificări ale ritmului cardiac). Alte semne pot include creșterea a valorii

creatinfosfokinazei, mioglobulinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatinfosfokinazei și rabdmioliză, asociate sau nu cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome care indică SNM, sau prezintă febră mare inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a aripiprazolului (vezi pct. 4.8).

Convulsiile

În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Prin urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au un istoric de accese convulsive sau afecțiuni asociate cu convulsiile (vezi pct. 4.8).

Pacienți vârstnici cu psihoză asociată demenței

Mortalitate crescută

În cadrul a trei studii controlate cu placebo privind aripiprazolul oral la pacienți vârstnici cu psihoză asociată bolii Alzheimer (n = 938; vârstă medie: 82,4 ani; interval: între 56 și 99 ani), pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat un risc crescut de deces comparativ cu placebo. Rata de deces la pacienții tratați cu aripiprazol oral a fost 3,5 % comparativ cu 1,7 % în grupul cu placebo. Deși cauzele de deces au variat, se pare că majoritatea deceselor au fost de cauză cardiovasculară (de exemplu, insuficiență cardiacă, moarte subită) sau infecțioasă (de exemplu, pneumonie) (vezi pct. 4.8).

Reacții adverse cerebrovasculare

În aceleași studii privind aripiprazolul oral au fost raportate la pacienți (vârstă medie: 84 ani; interval: între 78 și 88 ani) reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu, accident vascular cerebral, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu), chiar și deces. În ansamblu, 1,3 % dintre pacienții tratați cu aripiprazol oral au raportat reacții adverse cerebrovasculare comparativ cu 0,6 % dintre pacienții tratați cu placebo în cadrul acestor studii. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, în unul din aceste studii, un studiu cu doză fixă, a existat o relație de tip doză-răspuns semnificativă pentru reacțiile adverse cerebrovasculare la pacienții tratați cu aripiprazol (vezi pct. 4.8).

Aripiprazolul nu este indicat pentru tratamentul pacienților cu psihoză asociată demenței.

Hiperglicemie și diabet zaharat

La pacienții tratați cu aripiprazol s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri cu valori foarte mari și asociată cu cetoacidoză sau comă hiperosmolară sau deces. Factorii de risc care pot predispuce pacienții la complicații severe includ obezitatea și istoric în familie de diabet zaharat. Pacienții tratați cu aripiprazol trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsia, poliuria, polifagia și starea de slăbiciune musculară), iar pacienții cu diabet zaharat sau factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați periodic pentru agravarea controlului glicemic (vezi pct. 4.8).

Hipersensibilitate

În asociere cu aripiprazol, pot apărea reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate

Creșterea în greutate este observată frecvent la pacienții cu schizofrenie din cauza utilizării de medicamente antipsihotice cunoscute a provoca creștere în greutate cu afectarea stilului de viață, în prezența comorbidităților, ceea ce poate duce la complicații severe. Creșterea în greutate a fost raportată după punerea pe piață în rândul pacienților cărora li s-a prescris aripiprazol oral. Aceasta este de obicei observată la pacienții cu factori de risc semnificativi, cum sunt istoric de diabet zaharat, afectare a tiroidei sau adenom de glandă hipofiză. În studiile clinice nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce o creștere în greutate semnificativă clinic (vezi pct. 4.8).

Disfagie

Tulburările de motilitate esofagiană și aspirația au fost asociate cu utilizarea aripiprazolului. Aripiprazolul trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu risc de aspirație pulmonară.

Dependență patologică de jocuri de noroc și alte tulburări de control al impulsurilor

Pacienții pot prezenta impulsuri crescute, în special pentru jocurile de noroc, și incapacitate de a controla aceste impulsuri în timpul administrării de aripiprazol. Alte impulsuri raportate includ: impulsuri sexuale crescute, cumpărături compulsive, hiperfagie sau mâncat compulsiv într-o perioadă scurtă de timp, și alte comportamente impulsive și compulsive. Este important ca medicii prescriptori să întrebe pacienții sau îngrijitorii acestora în mod specific despre dezvoltarea de impulsuri de joc de noroc, impulsuri sexuale, cumpărături compulsive, hiperfagie sau mâncat compulsiv într-o perioadă scurtă de timp, sau alte impulsuri noi sau accentuate pe durata tratamentului cu aripiprazol. Trebuie menționat că simptomele legate de controlul impulsurilor pot fi asociate cu tulburarea de fond; cu toate acestea, în unele cazuri, s-a raportat diminuarea până la dispariție a impulsurilor la reducerea dozei sau întreruperea administrării medicamentului. Tulburările de control al impulsurilor pot determina vătămarea pacientului și a altor persoane dacă nu sunt recunoscute. Dacă un pacient dezvoltă astfel de impulsuri, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau oprirea administrării medicamentului (vezi pct. 4.8).

Căderi

Aripiprazolul poate cauza somnolență, hipotensiune arterială posturală, instabilitate motorie și senzorială, care pot duce la căderi. Trebuie exercitată precauție în tratamentul pacienților aflați la risc crescut și trebuie luată în considerare o doză inițială scăzută (de exemplu, pacienți vârstnici sau slăbiți; vezi pct. 4.2).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii cu aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită privind interacțiunile. Informațiile de mai jos sunt obținute din studiile privind aripiprazolul oral.

Din cauza acțiunii antagoniste asupra receptorului $\alpha 1$ -adrenergic, aripiprazolul are potențialul de a intensifica efectul anumitor medicamente antihipertensive.

Date fiind efectele primare asupra sistemului nervos central (SNC) ale aripiprazolului, trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat în asociere cu alcoolul etilic sau cu alte medicamente cu efect asupra SNC, care au reacții adverse care se însumează, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avută grijă atunci când aripiprazolul este administrat concomitent cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau dezechilibrul electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a influența aripiprazolul

Chinidina și alți inhibitori puternici ai CYP2D6

Într-un studiu clinic privind aripiprazolul oral la subiecții sănătoși, un inhibitor puternic al CYP2D6 (chinidină) a crescut valoarea ASC a aripiprazolului cu 107 %, în timp ce valoarea C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} ale dehidro-aripiprazolului, metabolitul activ, au scăzut cu 32 % și, respectiv, cu 47 %. Se anticipează că alți inhibitori puternici ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, pot avea efecte similare și, ca urmare, trebuie să se aplice o reducere similară a dozei (vezi pct. 4.2).

Ketoconazolul și alți inhibitori puternici ai CYP3A4

Într-un studiu clinic privind aripiprazolul oral la subiecții sănătoși, un inhibitor puternic al CYP3A4 (ketoconazol) a crescut valorile ASC și C_{max} ale aripiprazolului cu 63 % și, respectiv, 37 %. Valorile

ASC și C_{max} ale dehidro-aripiprazolului au crescut cu 77 % și, respectiv, cu 43 %. La pacienții care metabolizează lent prin intermediul enzimei CYP2D6, utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 poate duce la concentrații plasmatice mai ridicate ale aripiprazolului comparativ cu pacienții care metabolizează extensiv prin enzima CYP2D6 (vezi pct. 4.2). În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori puternici ai CYP3A4 cu aripiprazol, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Se anticipează că alți inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, pot avea efecte similare și, ca urmare, trebuie să se aplice reduceri similare ale dozei (vezi pct. 4.2). La întreruperea inhibitorului CYP2D6 sau CYP3A4, doza de aripiprazol trebuie crescută la doza anterioară inițierii tratamentului concomitent. Atunci când inhibitorii slabi ai CYP3A4 (de exemplu, diltiazem) sau CYP2D6 (de exemplu, escitalopram) se utilizează concomitent cu aripiprazol, pot fi de așteptat creșteri modeste ale concentrațiilor plasmatice ale aripiprazolului.

Carbamazepina și alți inductori ai CYP3A4

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor puternic al CYP3A4, și a aripiprazolului oral la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă, mediile geometrice ale C_{max} și ASC pentru aripiprazol au fost cu 68 % și, respectiv, cu 73 % mai scăzute, comparativ cu situațiile în care aripiprazolul oral (30 mg) a fost administrat ca monoterapie. În mod similar, pentru dehidro-aripiprazol, mediile geometrice ale C_{max} și ASC după administrarea concomitentă a carbamazepinei au fost cu 69 % și, respectiv, cu 71 % mai scăzute decât cele înregistrate după tratamentul cu aripiprazol oral ca monoterapie. Se anticipează că administrarea concomitentă de aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită și alți inductori ai CYP3A4 (cum sunt rifampicină, rifabutină, fenitoină, fenobarbital, primidonă, efavirenz, nevirapină și preparate pe bază de sunătoare) poate avea efecte similare. Utilizarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 și a aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită trebuie evitată deoarece concentrațiile sanguine de aripiprazol sunt scăzute și se pot situa sub valorile de eficacitate.

Sindrom serotoninergic

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic la pacienții care au utilizat aripiprazol, iar posibilele semne și simptome ale acestei afecțiuni pot apărea în special în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei/inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (ISRS/IRSN), sau cu medicamente care sunt cunoscute a crește concentrațiile de aripiprazol (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Expunerea plasmatică la aripiprazol, după o singură doză de aripiprazol suspensie injectabilă cu eliberare prelungită, este de așteptat să persiste timp de până la 34 de săptămâni (vezi pct. 5.2). Acest lucru trebuie avut în vedere la inițierea tratamentului la femeile aflate la vârstă fertilă, care iau în considerare în viitor o posibilă sarcină sau care alăptează. Aripiprazol STADA trebuie utilizat la femeile care intenționează să rămână gravide numai dacă este absolut necesar.

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude toxicitatea posibilă asupra funcției de dezvoltare (vezi pct. 5.3). Pacientelor trebuie să li se recomande să își informeze medicul dacă rămân gravide sau intenționează să rămână gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Medicii curanți trebuie să cunoască foarte bine și să fie conștienți de efectele pe termen lung ale Aripiprazol STADA. Aripiprazolul a fost detectat în plasmă la pacienții adulți timp de până la 34 de săptămâni după administrarea în doză unică a suspensiei cu eliberare prelungită.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv aripiprazol) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de reacții adverse după naștere, care includ simptome extrapiramidale și/sau

simptome de sevraj, care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de alimentare. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

Expunerea mamei la aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită înaintea și în timpul sarcinii poate duce la apariția reacțiilor adverse la nou-născut. Aripiprazol STADA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Aripiprazolul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman atât de mult încât efectele asupra sugarului alăptat au toate șansele să fie prezente dacă Aripiprazol STADA este administrat femeilor care alăptează. Întrucât este de așteptat ca o singură doză de aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită să persiste în plasmă timp de până la 34 de săptămâni (vezi pct. 5.2), sugarii alăptați pot fi expuși riscului, chiar dacă Aripiprazol STADA a fost administrat cu mult timp înainte de alăptare. Paciente aflate sub tratament în prezent sau cele care au fost tratate cu Aripiprazol STADA în ultimele 34 de săptămâni nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea, conform datelor provenite din studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Aripiprazolul are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, din cauza efectelor posibile asupra sistemului nervos și aparatului vizual, cum sunt sedarea, somnolența, sincopa, vederea încețoșată, diplopia (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent observate reacții adverse la medicament (RAM), raportate la $\geq 5\%$ dintre pacienți în două studii în regim dublu-orb, de lungă durată, privind aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg au fost creșterea greutății (9,0 %), acatizia (7,9 %), insomnia (5,8 %) și durerea la locul injecției (5,1 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Incidența RAM asociate cu tratamentul cu aripiprazol este descrisă în tabelul de mai jos. Tabelul se bazează pe reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață.

Toate RAM sunt listate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență; foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

RAM din grupa „cu frecvență necunoscută” au fost raportate în timpul utilizării după punerea pe piață.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie Anemie Trombocitopenie Scădere a numărului de neutrofile	Leucopenie

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
		Scădere a numărului de leucocite	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	Reacții alergice (de exemplu, reacție anafilactică, angioedem, include tumefiere a limbii, edem al limbii, edem al feței, prurit, urticarie)
Tulburări endocrine		Scădere a prolactinei sanguine Hiperprolactinemie	Comă diabetică hiperosmolară Cetoacidoză diabetică
Tulburări metabolice și de nutriție	Creșterea în greutate Diabet zaharat Scăderea în greutate	Hiperglicemie Hipercolesterolemie Hiperinsulinemie Hiperlipidemie Hipertrigliceridemie Tulburări ale apetitului alimentar	Anorexie Hiponatremie
Tulburări psihice	Agitație Anxietate Nelinește Insomnie	Ideație suicidară Tulburare psihotică Halucinații Idei delirante Hipersexualitate Atacuri de panică Depresie Labilitate afectivă Apatie Disforie Tulburări ale somnului Bruxism Scădere a libidoului Modificări ale dispoziției	Comitere a suicidului Tentativă de suicid Tulburarea jocurilor de noroc Tulburări de control al impulsurilor Hiperfagie Cumpărături compulsive Poriomanie (vagabondaj) Nervozitate Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări extrapiramidale Acatizie Tremor Dischinezie Sedare Somnolență Amețeală Cefalee	Distonie Dischinezie tardivă Parkinsonism Tulburări de mișcare Hiperactivitate psihomotorie Sindromul picioarelor neliniștite Rigiditate cu semnul roții dințate	Sindrom neuroleptic malign Convulsii de tip grand mal Sindrom serotoninergic Tulburări de vorbire

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
		Hipertonie Bradichinezie Sialoree (salivație în exces) Disgeuzie Parosmie	
Tulburări oculare		Criză oculogiră Vedere încetșată Durere oculară Diplopie Fotofobie	
Tulburări cardiace		Extrasistole ventriculare Bradicardie Tahicardie Scăderea amplitudinii undeii T pe electrocardiogramă Electrocardiogramă anormală Undă T negativă pe electrocardiogramă	Moarte subită Stop cardiac Torsada vârfurilor Aritmii ventriculare Prelungirea intervalului QT
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială ortostatică Creștere a tensiunii arteriale	Sincopă Trombembolism venos (include embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse Sughit	Spasm orofaringean Laringospasm Pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale	Xerostomie	Boală de reflux gastroesofagian Dispepsie Vărsături Diaree Greață Durere în partea superioară a abdomenului Disconfort abdominal Constipație Defecație frecventă Sialoree (salivație în exces)	Pancreatită Disfagie

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare		Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice Creștere a enzimelor hepatice Creștere a alaninaminotransferazei Creșterea gama-glutamil transferazei Creșterea bilirubinei sanguine Creșterea aspartataminotransferazei	Insuficiență hepatică Icter Hepatită Creștere a fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie Acnee Rozaceea Eczemă Indurație cutanată	Erupții cutanate tranzitorii Reacție de fotosensibilitate Hiperhidroză Reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rigiditate musculoscheletică	Rigiditate musculară Spasme musculare Fasciculații musculare Contracturi musculare Mialgii Durere în extremități Artralgie Dorsalgie Redoare articulară Redoare de ceafă Trismus	Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Nefrolitiază Glicozurie	Retenție urinară Incontinență urinară
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală			Sindrom de sevraj la nou-născut (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Disfuncție erectilă	Galactoree Ginecomastie Mastodinie Vaginită atrofică	Priapism

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injecției Indurație la locul injecției Fatigabilitate	Febră Astenie Tulburări de mers Disconfort toracic Reacție la locul injecției Eritem la locul injecției Inflamație la locul injecției Disconfort la locul injecției Prurit la locul injecției Sete Apatie	Tulburări de reglare a temperaturii corpului (de exemplu, hipotermie, pirexie) Durere toracică Edeme periferice
Investigații diagnostice	Creștere a creatin fosfokinazei sanguine	Creșterea glicemiei Scăderea glicemiei Creștere a procentului de hemoglobină glicozilată Creșterea circumferinței abdominale Scăderea colesterolului sanguin Scăderea trigliceridelor sanguine	Variații ale glicemiei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injecției

În cadrul fazelor controlate în regim dublu-orb a două studii de lungă durată, s-au observat reacții la locul injecției; reacțiile observate au fost, în general, ușoare până la moderate ca severitate și s-au ameliorat în timp. Durerea la locul injecției (incidență 5,1 %) a avut un debut median în ziua 2 după injecție și o durată mediană de 4 zile.

În cadrul unui studiu deschis de comparație a biodisponibilității aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg administrat în mușchiul deltoid sau fesier, reacțiile la nivelul locului de administrare au fost ușor mai frecvente în mușchiul deltoid. Majoritatea au fost ușoare și s-au ameliorat la injecțiile ulterioare. În comparație cu studiile în care aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg a fost injectat în mușchiul fesier, apariția repetată a durerii la nivelul locului de administrare a fost mai frecventă în mușchiul deltoid.

Neutropenie

Neutropenia a fost raportată în cadrul programului clinic cu aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și a apărut, de obicei, în jurul zilei 16 după prima injecție, cu o durată mediană de 18 zile.

Simptome extrapiramidale (SEP)

În studiile la pacienți cu schizofrenie stabilizați, aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg a fost asociat cu o frecvență mai ridicată a simptomelor extrapiramidale (18,4 %) decât tratamentul cu aripiprazol oral (11,7 %). Acatizia a fost cel mai frecvent observat simptom (8,2 %) și a apărut, de obicei, în jurul Zilei 10 după prima injecție, cu o durată mediană de 56 de zile. De obicei, subiecții cu acatizie au utilizat tratament cu medicamente

anticolinergice, în principal mesilat de benzatropină și trihexifenidil. Pentru controlul acatiziei, au fost administrate, mai rar, substanțe precum propranololul și benzodiazepinele (clonazepam și diazepam). Următoarele au fost evenimentele de parkinsonism, cu o frecvență de 6,9 % pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, 4,15 % pentru aripiprazol oral comprimate de 10 mg până la 30 mg și, respectiv, 3,0 % pentru placebo.

Distonie

Efect de clasă: Simptome de distonie și contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare pot apărea la indivizii susceptibili în timpul primelor câteva zile de tratament. Simptomele distonice includ spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație și/sau protruzie a limbii. Cu toate că aceste simptome pot apărea la doze scăzute, ele apar mai frecvent și cu o mai mare severitate în asociere cu concentrațiile ridicate și dozele mai ridicate de medicamente antipsihotice de primă generație. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Greutate

În timpul fazei în regim dublu-orb, controlate activ, a unui studiu cu durata de 38 de săptămâni (vezi pct. 5.1), incidența creșterii în greutate cu $\geq 7\%$ de la momentul inițial până la ultima vizită a fost de 9,5 % pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și de 11,7 % pentru aripiprazol oral comprimate de 10 mg până la 30 mg. Incidența scăderii în greutate cu $\geq 7\%$ de la momentul inițial până la ultima vizită a fost de 10,2 % pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și de 4,5 % pentru aripiprazol oral comprimate de 10 mg până la 30 mg. În timpul fazei în regim dublu-orb, controlate cu placebo a unui studiu de lungă durată de 52 de săptămâni (vezi pct. 5.1), incidența creșterii în greutate cu $\geq 7\%$ de la momentul inițial până la ultima vizită a fost de 6,4 % pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și de 5,2 % pentru placebo. Incidența scăderii în greutate cu $\geq 7\%$ de la momentul inițial până la ultima vizită a fost de 6,4 % pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și de 6,7 % pentru placebo. În timpul tratamentului dublu-orb, modificarea medie a greutății corporale de la momentul inițial până la ultima vizită a fost de $-0,2$ kg pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și de $-0,4$ kg pentru placebo ($p = 0,812$).

Prolactină

În studiile clinice pentru indicațiile aprobate și după punerea pe piață, s-au observat atât cazuri de creștere, cât și de scădere a concentrațiilor serice de prolactină comparativ cu nivelul inițial la administrarea de aripiprazol (vezi pct. 5.1).

Tulburarea jocurilor de noroc și alte tulburări de control al impulsurilor

La pacienții tratați cu aripiprazol pot apărea tulburare a jocurilor de noroc, hipersexualitate, cumpărături compulsive și hiperfagie sau mâncat compulsiv într-o perioadă scurtă de timp (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice privind aripiprazolul, nu s-au raportat cazuri de supradozaj asociate cu reacțiile adverse. Trebuie avută grijă pentru a evita injectarea accidentală a acestui medicament într-un vas de

sânge. După supradozajul accidental/administrarea intravenoasă accidentală care sunt confirmate sau suspectate, este necesară supravegherea atentă a pacientului și dacă apar orice semne sau simptome medicale potențial grave, se impune monitorizarea, care trebuie să includă monitorizarea continuă electrocardiografică. Supravegherea medicală și monitorizarea trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

O simulare a eliberării de tip dumping (bruscă și completă) a dozei a arătat că pentru aripiprazol concentrația mediană anticipată atinge o valoare maximă de 4500 ng/ml sau aproximativ de 9 ori limita superioară a intervalului terapeutic. În cazul eliberării de tip dumping a dozei, se anticipează scăderea rapidă a concentrațiilor de aripiprazol până la limita superioară a ferestrei terapeutice după aproximativ 3 zile. În jurul zilei a șaptea concentrațiile mediane de aripiprazol scad în continuare până la concentrații obținute după o doză depot administrată i.m. (cu eliberare lentă pe termen lung), fără dumping al dozei. Cu toate că supradozajul este mai puțin probabil pentru medicamente administrate parenteral decât pentru medicamentele administrate oral, informațiile de referință privind supradozajul cu aripiprazol oral sunt prezentate mai jos.

Semne și simptome

În studiile clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață, supradozajul accidental sau intenționat acut numai cu aripiprazol a fost identificat la pacienții adulți, cu doze estimate raportate de până la 1260 mg (de 41 de ori cea mai mare doză zilnică recomandată de aripiprazol), fără evenimente letale. Semnele și simptomele observate, cu relevanță medicală posibilă, au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, supradozajul accidental raportat numai pentru aripiprazol (cu doze până la 195 mg) la copii nu a fost însoțit de evenimente letale. Semnele și simptomele raportate, cu relevanță medicală posibilă gravă, includ somnolență, pierdere tranzitorie a stării de conștiență și simptome extrapiramidale.

Abordarea terapeutică a supradozajului

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să se concentreze pe tratamentul de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație, și tratament simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea intoxicației cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Hemodializă

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Mecanism de acțiune

S-a sugerat că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie este mediată printr-un mecanism combinat de agonism parțial față de receptorii dopaminei D₂ și serotoninei 5-HT_{1A} și antagonism față de receptorii serotoninei 5-HT_{2A}. Aripiprazolul a prezentat proprietăți antagoniste în modelele la animale ale hiperactivității dopaminergice și proprietăți agoniste în modelele hipoactivității dopaminergice. *In vitro*, aripiprazolul prezintă o afinitate ridicată de legare pentru receptorii dopaminei D₂ și D₃, serotoninei 5-HT_{1A} și 5-HT_{2A} și are o afinitate moderată pentru receptorii dopaminei D₄, serotoninei 5-HT_{2C} și 5-HT₇, receptorii alpha-1 adrenergici și ai histaminei H₁.

De asemenea, aripiprazolul a prezentat o afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare a serotoninei și nicio afinitate semnificativă pentru receptorii colinergici muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Dozele de aripiprazol oral variind între 0,5 mg și 30 mg, administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecții sănătoși, au determinat o reducere dependentă de doză a legării ¹¹C-raclopridei, un ligand al receptorului D₂/D₃, la nucleul caudat și putamen, care a fost detectată prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul de întreținere al schizofreniei la adulți

Aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg

Eficacitatea aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg în tratamentul de întreținere al pacienților cu schizofrenie a fost stabilită în cadrul a două studii dublu- orb, randomizate, de lungă durată.

Studiul pivot a fost un studiu cu durata de 38 de săptămâni, randomizat, dublu- orb, controlat activ, conceput să stabilească eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea acestui medicament administrat sub formă de injecții lunare, comparativ cu aripiprazol oral comprimate de 10 mg până la 30 mg, administrat o dată pe zi, ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu schizofrenie. Acest studiu a constat dintr-o fază de selecție și 3 faze de tratament: faza de conversie, faza de stabilizare cu medicament oral și faza în regim dublu- orb, controlată activ.

Cei 662 de pacienți eligibili pentru faza în regim dublu- orb, controlată activ, cu durata de 38 de săptămâni, au fost repartizați aleatoriu în raport 2:2:1 pentru a li se administra tratamentul dublu- orb în unul dintre cele 3 grupuri de tratament: 1) aripiprazol suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, 2) doza de stabilizare cu aripiprazol oral 10 mg până la 30 mg, sau 3) aripiprazol injectabil cu durată lungă de acțiune 50 mg/25 mg. Grupul cu aripiprazol injectabil cu durată lungă de acțiune 50 mg/25 mg a fost inclus ca o doză scăzută de aripiprazol pentru a testa sensibilitatea analizei de evaluare a non-inferiorității.

Rezultatele analizei criteriului de evaluare primar de eficacitate, proporția estimată de pacienți care manifestă semne de recidivă iminentă până la sfârșitul Săptămânii 26 a fazei în regim dublu- orb, controlate activ, au arătat că aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg este non-inferior aripiprazolului oral comprimate de 10 mg până la 30 mg.

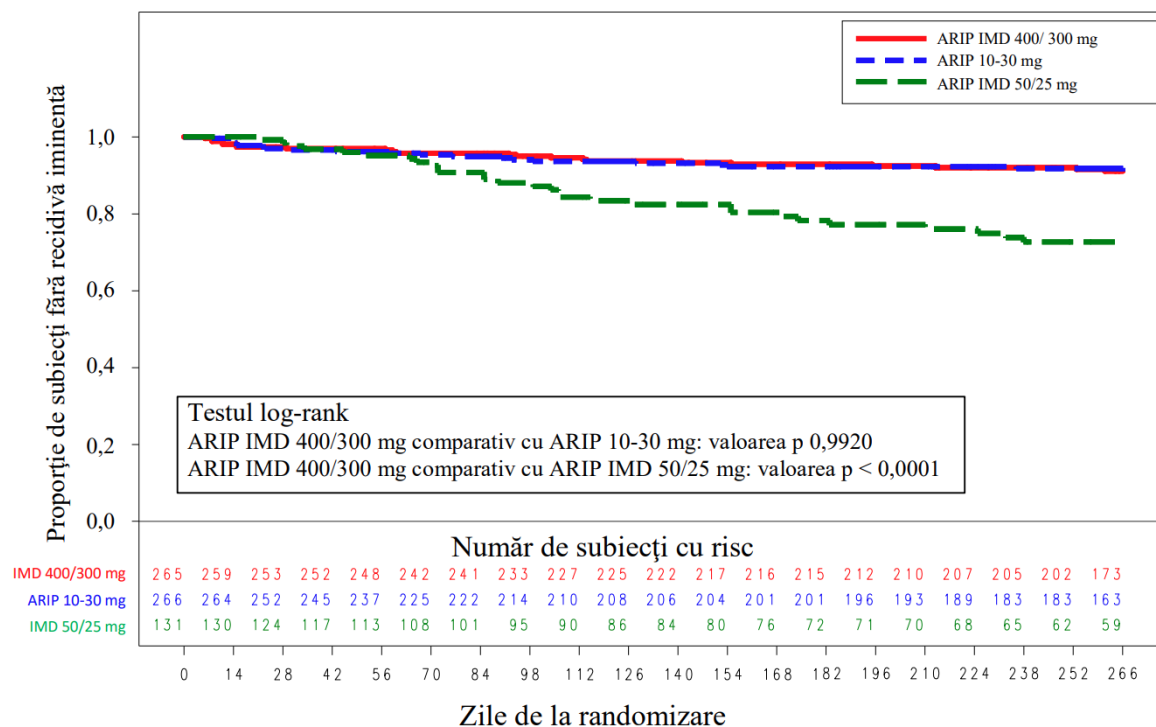
Rata estimată de recidivă până la sfârșitul Săptămânii 26 a fost de 7,12 % pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și de 7,76 % pentru aripiprazol oral comprimate de 10 mg până la 30 mg, înregistrându-se o diferență de -0,64 %.

În 95 % (-5,26, 3,99) pentru diferența înregistrată în ceea ce privește proporția estimată de pacienți care manifestă semne de recidivă iminentă până la sfârșitul Săptămânii 26 a exclus marginea de non-inferioritate predefinită de 11,5 %. De aceea aripiprazol suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg este non-inferior față de aripiprazol comprimate de 10 mg până la 30 mg pentru administrare orală.

Proporția estimată de pacienți, care manifestă semne de recidivă iminentă până la sfârșitul Săptămânii 26 după aripiprazol suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg a fost 7,12 %, mai scăzută semnificativ statistic față de cea obținută după aripiprazol injectabil cu durată lungă de acțiune 50 mg/25 mg (21,80 %; p = 0,0006). Astfel, superioritatea aripiprazolului suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg față de aripiprazolul injectabil cu durată lungă de acțiune 50 mg/25 mg a fost stabilită și validitatea studiului a fost confirmată.

Curbele Kaplan-Meier privind timpul de la randomizare până la recidiva iminentă în cadrul fazei în regim dublu-orb, controlată activ, cu durata de 38 de săptămâni pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, aripiprazol oral 10 mg până la 30 mg și aripiprazol injectabil cu durată lungă de acțiune 50 mg/25 mg sunt prezentate în Figura 1.

Figura 1: Diagrama Kaplan-Meier privind estimatorul limită-produs pentru timpul până la exacerbarea simptomelor psihotice/recidiva iminentă



NOTĂ: ARIP IMD 400/300 mg = aripiprazol suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg; ARIP 10 mg până la 30 mg = aripiprazol oral; ARIP IMD 50/25 mg = aripiprazol injectabil cu durată lungă de acțiune

Mai mult decât atât, non-inferioritatea aripiprazolului suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg comparativ cu aripiprazol oral 10 mg până la 30 mg este susținută de rezultatele analizei scorului PANSS (obținut pe Scala de sindrom pozitiv și negativ).

Tabelul 1 Punctajul total PANSS – Modificare de la momentul inițial până în Săptămâna 38-LOCF (ultima observație efectuată): Eșantionul de eficacitate randomizat ^{a, b}

Punctajul total PANSS – Modificare de la momentul inițial până în Săptămâna 38-LOCF (ultima observație efectuată): Eșantionul de eficacitate randomizat ^{a, b}			
	Aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg (n=263)	Aripiprazol oral 10mg - 30 mg/zi (n=266)	Aripiprazol injectabil cu durată lungă de acțiune 50 mg/25 mg (n=131)
Valoare medie la momentul inițial (AS)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Modificare medie (AS)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)

Valoare P	Nu este cazul	0,0272	0,0002
------------------	---------------	--------	--------

^a Modificarea negativă a punctajului indică o îmbunătățire.

^b Au fost incluși numai pacienții care au atâr o analiză la momentul inițial, cât și cel puțin o analiză după momentul inițial. Valorile P au fost derivate din comparația pentru modificarea față de momentul inițial în cadrul analizei modelului covariației, având tratamentul drept termen și momentul inițial drept covarianță.

Al doilea studiu a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni, randomizat, de reducere treptată a dozei, dublu-orb, desfășurat pe pacienți adulți din SUA cu diagnostic curent de schizofrenie. Acest studiu a constatat dintr-o fază de selecție și 4 faze de tratament: de conversie, de stabilizare cu medicament oral, de stabilizare cu aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și faza în regim dublu-orb, controlată cu placebo. Pacienții care au întrunit cerința de stabilizare cu medicament oral în cadrul fazei de stabilizare cu medicament oral au fost repartizați pentru a li se administra aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, în regim simplu-orb, și au început faza de stabilizare cu aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg pentru o perioadă de minimum 12 săptămâni și de maximum 36 de săptămâni. Pacienții eligibili pentru faza în regim dublu-orb, controlată cu placebo, au fost repartizați aleatoriu în raport de 2:1 la tratamentul dublu-orb cu aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg sau, respectiv, cu placebo.

Analiza finală de eficacitate a inclus 403 pacienți randomizați și 80 de exacerbări ale simptomelor psihotice/evenimente de recidivă iminentă. În grupul cu placebo, 39,6 % dintre pacienți au progresat până la recidivă iminentă, în timp ce în grupul cu aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, recidiva iminentă s-a produs la 10 % dintre pacienți; astfel, pacienții din grupul cu placebo au prezentat un risc de 5,03 ori mai mare de a prezenta recidivă iminentă.

Prolactină

În timpul fazei în regim dublu-orb, controlate activ a unui studiu cu durata de 38 de săptămâni, de la momentul inițial până la ultima vizită, s-a înregistrat o scădere medie a concentrațiilor prolactinei în grupul cu aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg (-0,33 ng/ml), comparativ cu o creștere medie în grupul cu aripiprazol oral comprimate de 10 mg până la 30 mg (0,79 ng/ml; $p < 0,01$). Incidența pacienților cărora li s-a administrat aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și care au avut concentrații ale prolactinei $> 1 \times$ limita superioară a normalului (LSN) la orice evaluare a fost de 5,4 %, comparativ cu 3,5 % dintre pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol oral comprimate de 10 mg până la 30 mg. În general, pacienții de sex masculin au prezentat o incidență mai ridicată decât pacienții de sex feminin, în fiecare grup de tratament.

În timpul fazei în regim dublu-orb, controlate cu placebo a unui studiu cu durata de 52 de săptămâni, de la momentul inițial până la ultima vizită, s-a înregistrat o scădere medie a concentrațiilor prolactinei în grupul cu aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg (-0,38 ng/ml), comparativ cu o creștere medie în grupul cu placebo (1,67 ng/ml). Incidența în rândul pacienților cărora li s-a administrat aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg și care au avut concentrații ale prolactinei $> 1 \times$ limita superioară a normalului (LSN) a fost de 1,9 %, comparativ cu 7,1 % la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Tratamentul fazei acute a schizofreniei la adulți

Eficacitatea aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg la pacienții adulți cu schizofrenie cu recidivă acută a fost stabilită într-un studiu de scurtă durată (12 săptămâni), randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo ($n = 339$).

Criteriul final primar (modificarea scorului PANSS total de la momentul inițial până în săptămâna 10) a arătat superioritatea aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg ($n = 167$) față de placebo ($n = 172$).

Similar scorului PANSS total, scorurile la subscalele PANSS atât pentru simptomele pozitive, cât și pentru simptomele negative, au arătat de asemenea o îmbunătățire (scădere) față de momentul inițial, în timp.

Tabelul 2 Scorul PANSS total – modificarea de la momentul inițial până în săptămâna 10: Eșantionul de eficacitate randomizat

Scorul PANSS total – modificarea de la momentul inițial până în săptămâna 10: Eșantionul de eficacitate randomizat^a		
	Aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg	Placebo
Valoare medie la momentul inițial (AS)	102,4 (11,4) n=162	103,4 (11,1) n=167
Modificare medie conform CMMP (ES)	-26,8 (1,6) n=99	-11,7 (1,6) n=81
Valoare p	< 0.0001	
Diferență de tratament^b (ÎI 95%)	-15,1 (-19,4, -10,8)	

^a Datele au fost analizate utilizând o abordare cu model mixt cu măsurători repetate (MMMR). Analiza a inclus numai subiecții repartizați în mod aleatoriu la tratament, cărora li s-a administrat cel puțin o injecție și cărora li s-a efectuat evaluarea la momentul inițial și cel puțin o evaluare după momentul inițial.

^b Diferența (aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită minus placebo) conform modificării mediei prin metoda celor mai mici pătrate, față de momentul inițial.

Aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă statistic a simptomelor, reprezentată prin modificarea scorului pentru Impresia clinică globală privind severitatea, CGI-S (CGI-S) de la momentul inițial până în săptămâna 10.

Activitatea personală și socială a fost evaluată utilizând Scala privind performanța personală și socială (PSP, Personal and Social Performance). PSP este o scală validată, cotate de clinician, care măsoară activitatea personală și socială în patru domenii: activități utile pe plan social (de ex., muncă și studii), relații personale și sociale, îngrijire personală și comportamente deranjante și agresive. S-a înregistrat o diferență de tratament semnificativă statistic în favoarea aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg comparativ cu placebo în săptămâna 10 (+7,1, $p < 0,0001$, ÎI 95 %: 4,1, 10,1 utilizând un model ANCOVA (LOCF, ultima observație efectuată)).

Profilul de siguranță a coincis cu cel cunoscut pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg. Cu toate acestea, au existat diferențe față de observațiile în cazul utilizării în tratamentul de întreținere pentru schizofrenie. În cadrul unui studiu de scurtă durată (12 săptămâni), randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la subiecții tratați cu aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, simptomele care au avut o incidență cel puțin dublă comparativ cu placebo au fost creșterea în greutate și acatizia. Incidența creșterii în greutate cu $\geq 7\%$ de la momentul inițial până la ultima vizită (săptămâna 12) a fost de 21,5 % pentru aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, comparativ cu 8,5 % în grupul cu placebo. Acatizia a fost simptomul extrapiramidal observat cel mai frecvent (aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg 11,4 % și grupul cu placebo, 3,5 %).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține aripiprazol sub formă de suspensie

injectabilă cu eliberare prelungită la toate subgrupele de copii și adolescenți în schizofrenie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția aripiprazolului în circulația sistemică este lentă și prelungită după administrarea aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, ca urmare a solubilității scăzute a particulelor de aripiprazol. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin absorbție al aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg este de 28 de zile. Absorbția aripiprazolului din formula i.m. cu acțiune de lungă durată a fost complet relativă față de formula i.m. standard (cu eliberare imediată). Valorile ajustate cu doza ale C_{max} pentru formula cu acțiune de lungă durată au fost de aproximativ 5 % din C_{max} rezultată pentru formula i.m. standard. În urma administrării unei doze unice de aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg în mușchiul deltoid și cel fesier, măsura absorbției (ASC) a fost similară pentru ambele locuri de injectare, dar rata absorbției (C_{max}) a fost mai mare în urma administrării în mușchiul deltoid. În urma unor doze intramusculare multiple, concentrațiile plasmatice de aripiprazol cresc treptat până la concentrația plasmatică maximă, la un t_{max} median de 7 zile pentru mușchiul fesier și 4 zile pentru mușchiul deltoid. Concentrațiile aferente stării de echilibru pentru subiectul tipic au fost atinse cu a patra doză pentru ambele locuri de administrare. După administrarea injecțiilor lunare cu 300 mg sau 400 mg de aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, se observă creșteri mai mici decât proporționale cu doza ale concentrațiilor de aripiprazol și dehidro-aripiprazol și ale parametrilor ASC.

Distribuție

Pe baza rezultatelor obținute din studiile cu administrare orală a aripiprazolului, aripiprazolul este distribuit în proporție mare în întregul organism, cu un volum aparent al distribuției de 4,9 l/kg, ceea ce indică o distribuție extravasculară extensivă. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99 % de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat, în special prin trei căi de metabolizare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile cu dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. După administrarea mai multor doze de aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 29,1 % până la 32,5 % din valoarea ASC a aripiprazolului în plasmă.

Eliminare

După administrarea mai multor doze de aripiprazol sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, timpul mediu de înjumătățire terminal prin eliminare al aripiprazolului este de 46,5 și, respectiv, 29,9 zile, prezumtiv datorită cineticii limitate cu rata de absorbție. După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat cu izotopul radioactiv al carbonului ^{14}C , aproximativ 27 % din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60 % în materiile fecale. Mai puțin de 1 % din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18 % a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Farmacocinetica în grupe speciale de pacienți

Pacienți care sunt metabolizatori lenți ai CYP2D6

Pe baza evaluării farmacocinetice populaționale a aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg, clearance-ul corporal total al aripiprazolului a fost de 3,71 l/h la pacienții care metabolizează normal CYP2D6 și de aproximativ 1,88 l/h (cu aproximativ 50 % mai

scăzut) la pacienții care sunt metabolizatori lenti ai CYP2D6 (pentru recomandări privind doza, vezi pct. 4.2).

Vârșnici

După administrarea orală a aripiprazolului, nu s-au înregistrat diferențe de farmacocinetică a aripiprazolului la vârstnicii sănătoși față de subiecții adulți mai tineri. În mod similar, nu a fost evidențiat niciun efect al vârstei la nivelul analizei de farmacocinetică populațională a aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg la pacienți cu schizofrenie.

Sex

După administrarea orală a aripiprazolului, nu s-au înregistrat diferențe în ceea ce privește farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și sex feminin. În mod similar, nu a existat niciun efect semnificativ clinic al sexului în cadrul analizei farmacocinetice populaționale a aripiprazolului sub formă de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 400 mg/300 mg din studiile clinice pe pacienți cu schizofrenie.

Fumat

Evaluarea farmacocinetică populațională a aripiprazolului oral nu a relevat nicio dovadă semnificativă clinic a efectelor fumatului asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Rasă

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a indicat nicio dovadă a diferențelor legate de rasă asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Insuficiență renală

Într-un studiu cu doză unică privind administrarea orală de aripiprazol, caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și ale dehidro-aripiprazolului au fost similare la pacienții cu boală renală severă comparativ cu cele observate la subiecții tineri sănătoși.

Insuficiență hepatică

Un studiu cu doză unică privind administrarea orală de aripiprazol la subiecții cu grade variate de ciroză hepatică (Clasificarea Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat niciun efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, însă studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică Clasa C, ceea ce este insuficient pentru a formula concluzii cu privire la capacitatea metabolică a acestora.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul toxicologic al aripiprazolului administrat la animale de laborator în condiții experimentale, prin injectare intramusculară, este în general similar cu cel observat după administrarea orală, la concentrații plasmatice comparabile. Cu toate acestea, în cazul injectării intramusculare a fost observat un răspuns inflamator local care a constat din inflamație granulomatoasă, zone focale (substanță activă depozitată), infiltrate celulare, edem (umflare) și fibroză în cazul maimuțelor. Aceste efecte s-au ameliorat treptat, odată cu întreruperea administrării dozei.

Datele de siguranță non-clinică pentru aripiprazolul administrat oral nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Aripiprazol oral

Pentru aripiprazolul oral, efecte semnificative toxicologic au fost observate numai la doze sau expuneri considerabil mai mari față de doza sau expunerea maximă la om, fapt ce indică că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate adrenocorticală dependentă de doză la șobolan după 104 săptămâni de administrare orală a unei doze de aproximativ 3 până la 10 ori mai mare decât ASC medie la starea de echilibru în condițiile dozei

maxime recomandate la om, și creșterea incidenței carcinoamelor adrenocorticale și a unei combinații de adenoame/carcinoame adrenocorticale la femelele de șobolan, după administrarea unei doze de aproximativ 10 ori mai mare decât ASC medie la starea de echilibru în condițiile dozei maxime recomandate la om. Cea mai ridicată expunere non-tumorigenă la femelele de șobolan a fost de aproximativ 7 ori expunerea umană la doza recomandată.

Un efect suplimentar a fost colelitiaza ca o consecință a precipitării conjugatilor sulfat ai metaboliților hidroxilici ai aripiprazolului în bilă la maimuțe, după doze orale repetate de 25 mg/kg/zi până la 125 mg/kg/zi sau aproximativ de 16 până la 81 ori doza maximă recomandată la om exprimată în mg/m².

Cu toate acestea, concentrațiile de conjugăți sulfat ai hidroxi-aripiprazolului în bila umană la cea mai ridicată doză sugerată, 30 mg pe zi, nu au depășit 6 % din concentrațiile biliare descoperite la maimuțe în cadrul studiului cu durata de 39 de săptămâni și sunt mult (6 %) sub limitele de solubilitate *in vitro*.

În studiile cu doze repetate la puii de șobolan și câine, profilul de toxicitate al aripiprazolului a fost comparabil cu cel observat la animalele adulte, și nu au existat dovezi de toxicitate nervoasă sau reacții adverse asupra dezvoltării.

Pe baza rezultatelor unei baterii complete de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul nu a fost considerat genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere.

Toxicitatea asupra funcției de creștere și dezvoltare, care include osificare fetală întârziată dependentă de doză și posibile efecte teratogene, a fost observată la șobolan, la doze care rezultă din expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze care rezultă din expuneri de aproximativ 3 și 11 ori mai mari decât ASC medie la starea de echilibru în condițiile dozei clinice maxime recomandate. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Pulbere: Carmeloză sodică, manitol, dihidrogen fosfat monohidrat de sodiu, hidroxid de sodiu

Solvent: Apă pentru preparate injectabile

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

30 de luni

Suspensia trebuie injectată imediat după reconstituire, dar poate fi păstrată în flacon la temperaturi sub 25 °C, timp de până la 6 ore.

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a suspensiei în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 6 ore la 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere a flaconului/reconstituire a suspensiei nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii până la utilizare și condițiile de depozitare sunt în responsabilitatea utilizatorului. Nu păstrați suspensia reconstituită în seringă.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Aripiprazol STADA 300 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Flacon

Flacon din sticlă tip I, închis cu dop din cauciuc laminat și sigilat cu un capac detașabil din aluminiu de culoare galbenă.

Solvent

Flacon din sticlă tip I de 3 ml, închis cu dop din cauciuc laminat și sigilat cu un capac detașabil din aluminiu.

Aripiprazol STADA 400 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Flacon

Flacon din sticlă tip I, închis cu dop din cauciuc laminat și sigilat cu un capac detașabil din aluminiu de culoare albastru închis.

Solvent

Flacon din sticlă tip I de 3 ml, închis cu dop din cauciuc laminat și sigilat cu un capac detașabil din aluminiu.

Ambalaj unic

Flacoanele umplute și sigilate (pulbere și solvent) sunt ambalate într-o tavă de plastic împreună cu o seringă Luer-lock de 3 ml cu ac hipodermic securizat de calibru 21 x 38 mm (1,5 inci) pretașat, o seringă detașabilă de 3 ml cu vârf Luer-lock, un adaptor pentru flacon și trei ace hipodermice securizate: un ac de calibru 23 x 25 mm (1 inci), un ac de calibru 22 x 38 mm (1,5 inci) și un ac de calibru 21 x 51 mm (2 inci).

Ambalaj multiplu

Set de 3 ambalaje unice

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Aripiprazol STADA 300 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Aripiprazol STADA 400 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Agitați flaconul puternic timp de cel puțin 30 de secunde până când suspensia capătă un aspect uniform, omogen, opac, de culoare alb-lăptoasă până la aproape albă.

Dacă suspensia nu a fost utilizată imediat după reconstituire, agitați flaconul puternic timp de cel puțin 60 de secunde pentru refacerea suspensiei înainte de injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiunile complete de utilizare și manipulare a Aripiprazol STADA 300 mg / 400 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită sunt disponibile în prospectul medicamentului (informațiile destinate profesioniștilor din domeniul sănătății).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16462/2026/01-02
16463/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2026.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Data revizuirii textului: Februarie 2026.