

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aryzalera 10 mg comprimate
Aryzalera 15 mg comprimate
Aryzalera 30 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține aripiprazol 10 mg.
Fiecare comprimat conține aripiprazol 15 mg.
Fiecare comprimat conține aripiprazol 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 60 mg.
Fiecare comprimat conține lactoză 89,83 mg.
Fiecare comprimat conține lactoză 180,01 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

10 mg: comprimate de culoare roz deschis, rectangulare, cu posibile pete de culoare mai închisă și mai deschisă, marcate cu „A10” pe una dintre fețe (lungime: 8 mm, lățime: 4,5 mm, grosime: 2,1-3,1 mm).

15 mg: comprimate de culoare galben deschis până la galben brun, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite și posibile pete de culoare mai închisă și mai deschisă, marcate cu „A15” pe una dintre fețe (diametru: 7,5 mm, grosime: 2,5-3,7 mm).

30 mg: comprimate de culoare roz deschis, rotunde, biconvexe, cu margini teșite și posibile pete de culoare mai închisă și mai deschisă, marcate cu „A30” pe una dintre fețe (diametru: 9 mm, grosime: 3,9-5,3 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aryzalera este indicat pentru tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste.

Aryzalera este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în tulburarea bipolară I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la adulți care au avut episoade predominant maniacale și au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct. 5.1).

Aryzalera este indicat pentru tratamentul cu durată de până la 12 săptămâni al episoadelor maniacale moderate până la severe în tulburarea bipolară I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Schizofrenie: doza inițială recomandată pentru Aryzalera este de 10 mg pe zi sau 15 mg pe zi, cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele.

Aryzalera este eficace în doze cuprinse între 10 mg pe zi și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Episoade maniacale în tulburarea bipolară I: doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Aryzalera este de 15 mg administrată o dată pe zi, indiferent de orarul meselor, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară I: pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol în monoterapie sau terapie asociată, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

Copii și adolescenți

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste: doza recomandată de Aryzalera este de 10 mg/zi administrată după un regim terapeutic o dată pe zi, indiferent de orarul meselor. Tratamentul trebuie inițiat cu 2 mg (utilizând aripiprazol soluție orală 1 mg/ml) pentru 2 zile și ajustat la 5 mg pentru încă 2 zile pentru a obține doza zilnică recomandată de 10 mg. Când este necesar, creșterile dozelor următoare trebuie administrate în trepte de 5 mg, fără a depăși doza maximă zilnică de 30 mg (vezi pct. 5.1).

Aryzalera este eficient la o doză cuprinsă între 10 mg/zi și 30 mg/zi. Eficacitatea crescută la doze mai mari decât doza zilnică de 10 mg nu a fost demonstrată, cu toate că unii pacienți pot avea un beneficiu de la o doză mai mare.

Aryzalera nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu schizofrenie cu vârsta sub 15 ani datorită datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Episoadele maniacale din tulburarea bipolară I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste: doza recomandată pentru Aryzalera este de 10 mg/zi administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele. Tratamentul trebuie început cu o doză de 2 mg (utilizând aripiprazol soluție orală 1 mg/ml) timp de 2 zile, crescând apoi doza la 5 mg pentru încă 2 zile pentru a ajunge la doza zilnică recomandată de 10 mg.

Durata tratamentului trebuie să fie cea minim necesară pentru controlul simptomelor și nu trebuie să depășească 12 săptămâni. Nu a fost demonstrată eficacitate crescută la doze mai mari decât o doză zilnică de 10 mg, iar o doză zilnică de 30 mg este asociată cu o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor adverse importante, inclusiv evenimente asociate SEP, somnolență, fatigabilitate și creștere în greutate (vezi pct. 4.8). Dozele mai mari de

10mg/zi trebuie, prin urmare, să fie utilizate numai în cazuri excepționale și cu monitorizare clinică atentă (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Pacienții mai tineri au un risc crescut de a prezenta reacții adverse asociate cu aripiprazol. Prin urmare, Aryzalera nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu vârsta sub 13 ani (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Iritabilitate asociată cu tulburarea autistă: siguranța și eficacitatea Aryzalera la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Ticuri asociate cu sindromul Tourette: siguranța și eficacitatea Aryzalera la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, schema de administrare a dozelor trebuie condusă cu atenție. Cu toate acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârșnici

Nu s-a stabilit siguranța și eficacitatea Aryzalera în tratamentul schizofreniei sau a tulburării bipolare de tip I la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

Statutul de fumător

Având în vedere calea de metabolizare a aripiprazolului, la fumători nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei din cauza interacțiunilor

În cazul administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori puternici ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

Aryzalera se administrează oral.

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, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Risc suicidar

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și, în unele cazuri, s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea tratamentului antipsihotic, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct. 4.8). Tratamentul antipsihotic trebuie însoțit de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut.

Tulburări cardiovasculare

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune arterială (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune arterială, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) după administrarea medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea 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 măsurile preventive necesare.

Prelungirea intervalului QT

Incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. Aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente familiale de QT prelungit (vezi pct. 4.8).

Dischinezie tardivă

În studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat raportări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul 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.

Alte simptome extrapiramidale (SEP)

În studiile clinice cu aripiprazol efectuate la copii și adolescenți, au fost observate acatizia și parkinsonismul. Dacă apar semne și simptome ale altor SEP la un pacient aflat în tratament cu aripiprazol, trebuie luate în considerare reducerea dozei și monitorizarea clinică atentă.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării antipsihoticelor. 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 vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdmioliză, nu neaparat în asociere cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a aripiprazolului.

Crize convulsive

În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de crize convulsive. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile (vezi pct. 4.8).

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate demenței

Mortalitate crescută

În trei studii clinice controlate cu placebo (n = 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: între 56 și 99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5 %, comparativ cu 1,7 % în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu, insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie) (vezi pct. 4.8).

Reacții adverse cerebrovasculare

În aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: între 78 și 88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3 % dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare (vezi pct. 4.8).

Aripiprazolul nu este indicat pentru tratamentul pacienților cu psihoze asociate demenței.

Hiperglicemie și diabet zaharat

La pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu aripiprazol, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispune pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la pacienții tratați cu aripiprazol și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând aripiprazol, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei (vezi pct. 4.8).

Hipersensibilitate

În timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate

Creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie în tulburarea bipolară datorită comorbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu Aryzalera, a fost raportată creșterea în greutate. Atunci când este întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet zaharat, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic la adulți (vezi pct.

5.1). În studiile clinice efectuate la pacienți adolescenți cu manie în tulburarea bipolară, s-a arătat că administrarea aripiprazol este asociată cu creștere în greutate după 4 săptămâni de tratament. Creșterea în greutate trebuie monitorizată la pacienții adolescenți cu manie în tulburarea bipolară. În cazul în care creșterea în greutate este semnificativă clinic, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi pct. 4.8).

Disfagie

Tulburările de motilitate esofagiană și aspirația au fost asociate cu utilizarea antipsihoticelor, inclusiv cu aripiprazol. Aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Dependența patologică de jocuri de noroc

Pacienții pot prezenta impulsuri crescute, în special pentru jocurile de noroc, și incapacitatea de a controla aceste impulsuri în timpul administrării de aripiprazol. Alte impulsuri raportate includ: impulsuri sexuale crescute, cumpărat compulsiv, hiperfagie sau mâncat compulsiv 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, cumpărat compulsiv, hiperfagie sau mâncat compulsiv 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; totuși, în unele cazuri, s-a raportat încetarea impulsurilor la reducerea dozei sau la 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 pe durata administrării de aripiprazol, luați în considerare reducerea dozei sau oprirea administrării medicamentului (vezi pct. 4.8).

Pacienți care prezintă tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție (ADHD - attention deficit hyperactivity disorder) ca și comorbiditate

Cu toate că frecvența tulburării bipolare I asociată cu ADHD este mare, datele cu privire la siguranță în cazul utilizării concomitente a aripiprazolului și stimulamentelor sunt foarte limitate; prin urmare, se recomandă prudență maximă atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent.

Căderi

Aripiprazolul poate cauza somnolență, hipotensiune arterială posturală, instabilitate motorie și senzorială, care poate duce la căderi. Trebuie exercitată precauție în tratamentul pacienților aflați la risc crescut (de exemplu, pacienți vârstnici sau slăbiți) și trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale scăzute (vezi pct. 4.2).

Aryzalera comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α 1-adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor medicamente antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este administrat în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte la nivelul sistemului nervos central, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a interacționa cu aripiprazol

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice, care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Chinidină și alți inhibitori CYP2D6

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC a aripiprazol cu 107 %, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} ale dehidro-aripiprazolului, metabolitul activ, au scăzut cu 32 %, respectiv cu 47 %. În cazul administrării concomitente de aripiprazol cu chinidină, doza de aripiprazol trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori puternici ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Ketoconazol și alți inhibitori CYP3A4

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} ale aripiprazol cu 63 %, respectiv cu 37 %. Valorile ASC și C_{max} ale dehidro-aripiprazolului au crescut cu 77 %, respectiv cu 43 %. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. 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. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei (vezi pct. 4.2). După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau CYP3A4, dozele de aripiprazol trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când Aryzaleră este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu, diltiazem) sau de CYP2D6 (de exemplu, escitalopram), poate apărea o creștere moderată a concentrației plasmatice a aripiprazolului.

Carbamazepină și alți inductori CYP3A4

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor puternic al CYP3A4, și aripiprazol pe cale orală la pacienți cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC ale aripiprazol au fost cu 68 %, respectiv cu 73 % mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69 %, respectiv cu 71 % mai mici decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de aripiprazol cu carbamazepină, doza de aripiprazol trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca administrarea concomitentă de aripiprazol și alți inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoare) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor puternici ai CYP3A4, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată.

Valproat și litiu

Atunci când fie litiul, fie valproatul, a fost administrat concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol și, prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei la administrarea valproatului sau litiului împreună cu aripiprazol.

Potențialul aripiprazolului de a afecta alte medicamente

În studiile clinice, doze de aripiprazol de la 10 mg pe zi la 30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), CYP2C9 (warfarină), CYP2C19 (omeprazol) și CYP3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

Sindromul serotoninergic

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic la pacienții tratați cu aripiprazol, iar posibile semne și simptome ale acestui sindrom pot să apară în special în cazurile de utilizare concomitentă cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei/inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (ISRS/IRSN), sau cu alte medicamente cunoscute a crește concentrațiile plasmatice ale aripiprazolului (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii controlate, adecvate 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 potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv aripiprazol) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

Alăptarea

Aripiprazolul/metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu aripiprazol având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea, conform datelor provenite din studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere.

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 sau de a folosi utilaje, din cauza potențialelor efecte asupra sistemului nervos și a celor vizuale, cum sunt sedarea, somnolența, sincopa, vederea încetșată, diplopia (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: acatizie și greață, fiecare apărând la mai mult de 3 % dintre pacienții tratați cu aripiprazol pe cale orală.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Incidența reacțiilor adverse la medicament (RAM) asociate cu tratamentul cu aripiprazol este descrisă tabelar mai jos. Tabelul se bazează pe evenimentele adverse raportate în timpul studiilor clinice și/sau a utilizării după punerea pe piață.

Toate reacțiile adverse sunt descrise în funcție de sisteme de organe și 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse raportate în timpul utilizării după punerea pe piață nu poate fi stabilită, întrucât acestea provin din raportări spontane. În consecință, aceste evenimente adverse sunt clasificate drept „cu frecvență necunoscută”.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Neutropenie Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție alergică (de exemplu, reacție anafilactică, angioedem inclusiv umflarea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit alergic sau urticarie)
Tulburări endocrine		Hiperprolactinemie Scădere a valorii prolactinei sanguine	Comă diabetică hiperosmolară Cetoacidoză diabetică
Tulburări metabolice și de nutriție	Diabet zaharat	Hiperglicemie	Hiponatremie Anorexie
Tulburări psihice	Insomnie Anxietate Agitație	Depresie, Hipersexualitate	Tentativă de suicid, ideatie suicidară și suicid (vezi pct. 4.4) Dependență patologică de jocuri de noroc Tulburări de control al impulsurilor Hiperfagie Cumpărat compulsiv Poriomanie Agresivitate Agitație

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
			Nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	Acatizie Tulburări extrapiramidale Tremor Cefalee Sedare Somnolență Amețeli	Dischinezie tardivă Distonie Sindromul picioarelor neliniștite	Sindrom Neuroleptic Malign Convulsii de tip Grand mal Sindrom serotonergic Tulburări ale vorbirii
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Diplopie Fotofobie	Criză oculogiră
Tulburări cardiace		Tahicardie	Moarte subită inexplicabilă Torsada vârfurilor Aritmie ventriculară Stop cardiac Bradycardie
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială ortostatică	Tromboembolism venos (inclusiv embolie pulmonară și tromboza venelor profunde) Hipertensiune arterială Sincopă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sughit	Pneumonie de aspirație Laringospasm Spasm orofaringian
Tulburări gastrointestinale	Constipație Dispepsie Greață Hipersecreție salivară Vărsături		Pancreatită Disfagie Diaree Disconfort abdominal Disconfort gastric
Tulburări hepatobiliare			Insuficiență hepatică Hepatită Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie Reacție de fotosensibilitate Alopecie Hiperhidroză Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Rabdomioliză Mialgie Rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare			Incontinență urinară Retenție urinară
Condiții în legătură cu sarcina, perioada			Sindrom de întrerupere neonatal (vezi pct. 4.6)

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
puerperală și perinatală			
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate		Tulburări de reglare a temperaturii corporale (de exemplu, hipotermie, hipertermie) Durere toracică Edem periferic
Investigații diagnostice			Scădere în greutate Creștere în greutate Creștere a valorii alanin aminotransferazei Creștere a valorii aspartat aminotransferazei Creștere a valorii gama-glutamil transferazei Creștere a valorii fosfatazei alcaline Interval QT prelungit Creștere a glicemiei Creștere a valorilor hemoglobinei glicozilate Fluctuații ale glicemiei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale creatinfosfokinazei

Descrierea anumitor reacții adverse

Adulți

Simptome extrapiramidale (SEP)

Schizofrenie - într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52 săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8 %), incluzând parkinsonism, acatizie, distonie și dischinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3 %). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 19 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1 % pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1 % pentru pacienții tratați cu olanzapină.

Episoadele maniacale în tulburarea bipolară I - într-un studiu controlat cu durata de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3 % pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu cu durata de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6 % la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6 % la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat cu durata de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7 % pentru pacienții tratați cu placebo.

Acatizie

În studiile placebo controlate, incidența acatiziei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1 % cu aripiprazol și 3,2 % cu placebo. La pacienții cu schizofrenie, incidența acatiziei a fost de 6,2 % cu aripiprazol și 3,0 % cu placebo.

Distonie

Efect de clasă - Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apărea la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale musculaturii faringiene, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Prolactină

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

Teste de laborator

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1), nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5 % dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, pe termen scurt, în care au fost incluși 302 adolescenți (între 13 și 17 ani) cu schizofrenie, frecvența și tipul reacțiilor adverse au fost similare cu cele de la adulți, cu excepția următoarelor reacții care au fost raportate mai frecvent la adolescenții tratați cu aripiprazol decât la adulții tratați cu aripiprazol (și mult mai frecvent decât placebo):

Somnolență/sedare și tulburare extrapiramidală au fost raportate foarte frecvent ($\geq 1/10$) și gură uscată, creșterea apetitului alimentar și hipotensiune arterială ortostatică au fost raportate frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). Profilul de siguranță într-un studiu deschis extins cu durată de 26 săptămâni a fost similar cu cel observat în studiul clinic controlat cu placebo pe termen scurt.

Profilul de siguranță într-un studiu pe termen lung, dublu-orb, controlat cu placebo a fost, de asemenea, similar, cu excepția următoarelor reacții adverse, care au fost raportate mai frecvent decât la pacienții copii și adolescenți cărora li se administra placebo: scădere a în greutate, creștere a insulinemiei, aritmie și leucopenie au fost raportate frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

La populația globală de adolescenți cu schizofrenie (între 13 și 17 ani) cu expunere de până la 2 ani, incidența concentrațiilor mici de prolactină serică la fete (< 3 ng/ml) și băieți (< 2 ng/ml) a fost de 29,5 % și respectiv 48,3 %.

La populația de adolescenți (între 13 și 17 ani) cu schizofrenie expuși la aripiprazol în doză de 5 mg până la 30 mg timp de maxim 72 de luni, incidența concentrațiilor mici de prolactină serică la fete (< 3 ng/ml) și băieți (< 2 ng/ml) a fost de 25,6 % și, respectiv, 45,0 %.

În cadrul a două studii pe termen lung la pacienți adolescenți (între 13 și 17 ani) cu schizofrenie și tulburare bipolară tratați cu aripiprazol, incidența concentrațiilor mici de prolactină serică la fete (< 3 ng/ml) și băieți (< 2 ng/ml) a fost de 37,0 % și, respectiv, 59,4 %.

Episoadele maniacale în tulburarea bipolară I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste

Frecvența și tipul reacțiilor adverse la adolescenți cu tulburare bipolară I au fost similare celor întâlnite la adulți, cu excepția următoarelor reacții: foarte frecvent ($\geq 1/10$) somnolență (23,0 %), tulburări extrapiramidale (18,4 %), acatizie (16,0 %) și fatigabilitate (11,8 %); și frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) durere abdominală superioară, frecvență cardiacă crescută, greutate corporală crescută, apetit alimentar crescut, spasme musculare și dischinezie.

Următoarele reacții adverse au avut o posibilă relație doză-răspuns: tulburări extrapiramidale (incidențele au fost: 10 mg 9,1 %; 30 mg 28,8 %; placebo 1,7 %); și acatizie (incidențele au fost: 10 mg 12,1 %; 30 mg 20,3 %; placebo 1,7 %).

Modificările medii privind greutatea corporală la adolescenții cu tulburare bipolară I la 12 și 30 săptămâni au fost de 2,4 kg și 5,8 kg în cazul administrării de aripiprazol și de 0,2 kg și, respectiv, de 2,3 kg în cazul administrării de placebo.

La copii și adolescenți, somnolența și fatigabilitatea au fost observate mai frecvent la pacienții cu tulburare bipolară comparativ cu pacienții cu schizofrenie.

La copiii și adolescenții (între 10 și 17 ani) cu tulburare bipolară cu durată de expunere de până la 30 săptămâni, incidența concentrațiilor serice scăzute de prolactină la fete (< 3 ng/ml) a fost de 28,0 %, iar la băieți (< 2 ng/ml) de 53,3 %.

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

La pacienții tratați cu aripiprazol, pot apărea dependență patologică de jocuri de noroc, hipersexualitate, cumpărat compulsiv și hiperfagie sau mâncat compulsiv (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

Semne și simptome

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1 260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele clinice potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratament

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament 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.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41 % și ASC cu aproximativ 51 %, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

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

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în tulburarea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D_2 și serotoninergici $5-HT_{1A}$ și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici $5-HT_{2A}$. Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D_2 și D_3 , serotoninergici $5-HT_{1A}$ și $5-HT_{2A}$ și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D_4 , serotoninergici $5-HT_{2C}$ și $5-HT_7$, alfa-1 adrenergici și histaminergici H_1 . De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate ne semnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 mg și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ^{11}C , un ligand al receptorului dopaminergic D_2/D_3 , de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți

Schizofrenie

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1 228 pacienți adulți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o ameliorare semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

Aripiprazolul este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții adulți care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților

care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52 săptămâni, a fost similară în ambele grupuri (aripiprazol 77 % și haloperidol 73 %). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43 %), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30 %). Scorurile actuale înregistrate pe scalele utilizate în cadrul obiectivului secundar, incluzând PANSS și Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26 săptămâni, la pacienți adulți cu schizofrenie cronică stabilizați clinic, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34 % în grupul tratat cu aripiprazol și 57 % în grupul placebo.

Creștere în greutate

În studiile clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26 săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți adulți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7 % peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (n = 18 sau 13 % din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (n = 45 sau 33 % din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici

Într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, lipoproteine cu densitate înaltă (HDL – High Density Lipoproteins) și lipoproteine cu densitate joasă (LDL – Low Density Lipoproteins).

Prolactină

Nivelurile de prolactină au fost evaluate în cadrul tuturor studiilor clinice cu toate dozele de aripiprazol (n = 28 242). Incidența hiperprolactinemiei sau creșterea concentrațiilor serice de prolactină la pacienții tratați cu aripiprazol (0,3 %) a fost similară cu cea înregistrată pentru placebo (0,2 %). La pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol, perioada mediană până la debut a fost de 42 de zile și durata mediană a fost de 34 de zile.

Incidența hipoprolactinemiei sau scăderea concentrațiilor serice de prolactină la pacienții tratați cu aripiprazol a fost de 0,4 %, comparativ cu 0,02 % la pacienții tratați cu placebo. La pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol, perioada mediană până la debut a fost de 30 de zile și durata mediană a fost de 194 de zile.

Episoadele maniacale în tulburarea bipolară I

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă.

Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat de o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

Într-un studiu clinic controlat cu placebo cu durata de 52 săptămâni, efectuat la pacienți cu tulburare bipolară I cu episod maniacal curent sau mixt care au atins remisie susținută (Y-MRS [Young Mania Rating Scale – Scala Young de evaluare a maniei] și MADRS cu scoruri totale ≤ 12) tratați cu aripiprazol (10 mg/zi până la 30 mg/zi) ca adjuvant la tratamentul cu litiu sau valproat timp de 12 săptămâni consecutive, tratamentul adjuvant cu aripiprazol a demonstrat superioritate comparativ cu placebo cu o scădere a riscului cu 46 % (rata de risc de 0,54) în prevenirea recurenței tulburării bipolare și cu o scădere a riscului cu 65 % (rata de risc de 0,35) în prevenirea recurenței episodului maniacal comparativ cu terapia adjuvantă cu placebo, dar a eșuat în a demonstra superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței episodului depresiv. Tratamentul adjuvant cu aripiprazol a demonstrat superioritate comparativ cu placebo la măsurarea obiectivului secundar, scorurile privind severitatea bolii (Severity of Illness [SOI]) (manie) ale scalei CGI-BP (Clinical Global Impression - Bipolar version – Impresia clinică globală - Versiunea pentru tulburare bipolară) .

În acest studiu clinic, de tip deschis, pacienții au fost repartizați de către investigatori pe monoterapie cu litiu sau cu valproat, pentru a determina lipsa de răspuns parțial. Pacienții au fost stabiliți timp de cel puțin 12 săptămâni consecutive cu aripiprazol în asociere cu același stabilizator de dispoziție.

Pacienții stabiliți au fost apoi randomizați pentru a continua tratamentul cu același stabilizator de dispoziție cu dublu orb aripiprazol sau placebo. În faza de randomizare au fost evaluate patru subgrupuri de stabilizatori de dispoziție: aripiprazol + litiu; aripiprazol + valproat; placebo + litiu; placebo + valproat.

Ratele Kaplan-Meier pentru recurența oricărui episod de modificare a dispoziție pentru brațul cu tratament adjuvant au fost de 16 % la pacienții tratați cu aripiprazol + litiu și 18 % la pacienții tratați cu aripiprazol + valproat comparativ cu 45 % la pacienții tratați cu placebo + litiu și 19 % la pacienții tratați cu placebo + valproat.

Copii și adolescenți

Schizofrenia la adolescenți

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni, în care au fost incluși 302 pacienți adolescenți cu schizofrenie (între 13 și 17 ani), prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea de aripiprazol a fost asociată cu ameliorări semnificativ statistic mai mari ale simptomelor psihotice comparativ cu administrarea de placebo.

Într-o subanaliză la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani, reprezentând 74 % din populația totală înrolată, menținerea efectului a fost observată pe parcursul studiului deschis extins cu durata de 26 săptămâni.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 60 până la 89 de săptămâni, la subiecți adolescenți (n = 146; cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani) cu schizofrenie, s-a observat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește rata de recidivă a simptomelor psihotice între grupul cu aripiprazol (19,39 %) și cel cu placebo (37,50 %). Estimarea punctuală a ratei de risc (RR) a fost de 0,461 (interval de încredere 95%, de la 0,242 la 0,879) la populația completă. În analizele pe subgrupuri, estimarea punctuală a RR a fost de 0,495 pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 13 și 14 ani, comparativ cu 0,454 pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între

15 și 17 ani. Cu toate acestea, estimarea RR pentru grupul mai tânăr (între 13 și 14 ani) nu a fost exactă, reflectând numărul mai mic de subiecți în acel grup (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), iar intervalul de încredere pentru această estimare (cuprins între 0,151 și 1,628) nu a permis formularea de concluzii cu privire la prezența unui efect al tratamentului. În schimb, intervalul de încredere de 95% pentru RR din subgrupul cu vârste mai mari (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) a fost cuprins între 0,242 și 0,879 și, astfel, s-a putut concluziona că există un efect al tratamentului la pacienții cu vârste mai mari.

Episoadele maniacale în tulburarea bipolară I la copii și adolescenți

Aripiprazol a fost studiat într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 30 săptămâni, în care au fost incluși 296 copii și adolescenți (între 10 și 17 ani), care au îndeplinit criteriile DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Manualul de diagnostic și clasificare statistică a tulburărilor mintale) pentru tulburarea bipolară I cu episoade maniacale sau mixte cu sau fără caracteristici psihotice și care au avut scorul YMRS \geq 20 la momentul inițial. Dintre pacienții incluși în analiza primară privind eficacitatea, 139 pacienți au fost diagnosticați cu ADHD asociată (Attention deficit hyperactivity disorder - tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție).

Aripiprazol a fost superior placebo în ceea ce privește modificările față de momentul inițial la săptămâna 4 și la săptămâna 12 pe scorul YMRS total. Într-o analiză post-hoc, îmbunătățirea față de placebo a fost mai importantă la pacienții cu comorbiditate asociată ADHD comparativ cu grupul fără ADHD, în cazul în care nu a existat nicio diferență comparativ cu placebo. Prevenirea recurenței nu a fost stabilită.

Cele mai frecvente evenimente adverse tratament-emergente printre pacienții tratați cu doza de 30 mg au fost tulburări extrapiramidale (28,3 %), somnolență (27,3 %), cefalee (23,2 %) și greață (14,1 %). Creșterea medie în greutate în cele 30 săptămâni de tratament a fost de 2,9 kg, comparativ cu 0,98 kg la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Iritabilitatea asociată cu tulburarea autistă la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2)

Aripiprazol a fost studiat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani în două studii clinice controlate cu placebo cu durata de 8 săptămâni [o doză flexibilă (de la 2 mg/zi la 15 mg/zi) și o doză fixă (5 mg/zi, 10 mg/zi, sau 15 mg/zi)] și într-un studiu deschis cu durata de 52 săptămâni. În aceste studii, doza inițială a fost de 2 mg/zi, crescută la 5 mg/zi după o săptămână, și crescută săptămânal cu 5 mg/zi până la doza țintă. Peste 75 % dintre pacienți au avut vârsta mai mică de 13 ani. Aripiprazol a demonstrat eficacitate superioară din punct de vedere statistic comparativ cu placebo pe subscala de iritabilitate a listei de verificare a comportamentului aberant. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei constatări nu a fost stabilită.

Profilul de siguranță a inclus creșterea în greutate și modificări ale concentrațiilor de prolactină. Durata studiului de siguranță pe termen lung a fost limitată la 52 săptămâni. În studiile globale, incidența concentrațiilor mici de prolactină serică la fete (< 3 ng/ml) și băieți (< 2 ng/ml) printre pacienții tratați cu aripiprazol a fost de 27/46 (58,7 %) și, respectiv, 258/298 (86,6 %). În studiile clinice controlate cu placebo, creșterea medie în greutate a fost de 0,4 kg pentru placebo și 1,6 kg pentru aripiprazol.

Aripiprazol a fost, de asemenea, studiat într-un studiu clinic cu tratament de întreținere de lungă durată, controlat cu placebo. După o perioadă de stabilizare cu durata între 13 și 26 săptămâni cu tratament cu aripiprazol (2 - 15 mg/zi), la pacienții care au prezentat un răspuns stabil fie a fost menținut tratamentul cu aripiprazol, fie s-a administrat placebo pentru următoarele 16 săptămâni.

Ratele Kaplan-Meier de recădere la săptămâna 16 au fost de 35 % pentru aripiprazol și 52 % pentru placebo; rata de risc pentru recădere pe parcursul celor 16 săptămâni (aripiprazol/placebo) a fost 0,57 (diferență nesemnificativă din punct de vedere statistic). Creșterea medie în greutate pe parcursul fazei de stabilizare (până la 26 săptămâni) cu tratament cu aripiprazol a fost de 3,2 kg și o creștere medie ulterioară de 2,2 kg pentru aripiprazol, comparativ cu 0,6 kg pentru placebo, a fost observată în faza a doua (16 săptămâni) a studiului.

Simptomele extrapiramidale au fost raportate în special în timpul fazei de stabilizare, la 17 % dintre pacienți, dintre care tremorul a reprezentat 6,5 %.

Ticuri asociate cu sindromul Tourette la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.2)

Eficacitatea aripiprazolului a fost studiată la pacienții copii și adolescenți cu sindrom Tourette (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, utilizând un design cu grup de tratament cu doză fixă bazată pe greutate, într-un interval de doze cuprins între 5 mg/zi și 20 mg/zi și cu o doză inițială de 2 mg. Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani și au prezentat un punctaj mediu de 30 al Scorului total al ticurilor pe Scala Yale privind severitatea globală a ticurilor (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale - TTS-YGTSS) la evaluarea inițială. Aripiprazolul a arătat o îmbunătățire a punctajului TTS-YGTSS ca modificare față de evaluarea inițială la nivelul Săptămânii 8, în valoare de 13,35 pentru grupul cu doză mică (5 mg sau 10 mg) și de 16,94 pentru grupul cu doză mare (10 mg sau 20 mg), comparativ cu o îmbunătățire de 7,09 la grupul cu placebo.

Eficacitatea aripiprazolului la copii și adolescenți cu sindrom Tourette (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) a fost, de asemenea, evaluată în cazul administrării unei doze flexibile, într-un interval cuprins între 2 mg/zi și 20 mg/zi, cu o doză inițială de 2 mg, în cadrul unui studiu cu durata de 10 săptămâni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat în Coreea de Sud. Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani și au prezentat un punctaj mediu de 29 al TTS-YGTSS la evaluarea inițială. Aripiprazolul a arătat o îmbunătățire de 14,97 a punctajului TTS-YGTSS ca modificare față de evaluarea inițială la nivelul Săptămânii 10, comparativ cu o îmbunătățire de 9,62 la grupul cu administrare de placebo.

În ambele studii de scurtă durată, relevanța clinică a constatărilor referitoare la eficacitate nu a fost determinată, luând în considerare magnitudinea efectului tratamentului comparativ cu efectul substanțial al placebo și efectele neclare legate de funcționarea psihosocială. Nu sunt disponibile date pe durată îndelungată cu privire la eficacitatea și siguranța aripiprazolului în această tulburare fluctuantă.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință conținând aripiprazol la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul schizofreniei și în tratamentul tulburării afective bipolare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Aripiprazolul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 3 până la 5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări presistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87 %. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. 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 biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40 % din ASC a aripiprazol în plasmă.

Eliminare

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6. Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], 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.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica aripiprazolului și a dehidro-aripiprazolului la copii și adolescenți cu vârsta între 10 și 17 ani a fost similară cu cea de la adulți după corectarea diferențelor de greutate.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârșnici

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârstei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat efecte semnificative clinic determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Rasă

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a indicat nicio dovadă a diferențelor legate de rasă în ceea ce privește farmacocinetica aripiprazolului.

Insuficiență renală

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Insuficiență hepatică

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice 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 a dezvoltării.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscina și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze cuprinse între 20 mg/kg/zi și 60 mg/kg/zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg/zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea non-tumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiiza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze cuprinse între 25 mg/kg/zi și 125 mg/kg/zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durata de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6 % din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6 %).

În studii cu doze repetate la șobolani și câini juvenili, profilul de toxicitate al aripiprazolului a fost comparabil cu cel observat la animalele adulte, și nu a existat nicio dovadă de neurotoxicitate sau de reacții adverse asupra dezvoltării.

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitatea maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidon de porumb
Hidroxipropilceluloză
Oxid roșu de fer (E172) – numai în comprimatele de 10 mg și 30 mg
Oxid galben de fer (E172) – numai în comprimatele de 15 mg
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA-Al-PVC/Al): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate, într-o cutie.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11818/2019/01-10

11819/2019/01-10

11821/2019/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024