

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aricogan 10 mg comprimate

Aricogan 15 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține aripiprazol 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 40,26 mg pe comprimat.

Fiecare comprimat conține aripiprazol 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 59,89 mg pe comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate marmorate de formă aproape rectangulară și culoare roz, marcate cu "252" pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu dimensiuni de 8,1 mm x 4,6 mm.

Comprimate marmorate, rotunde și cu marginea teșită, de culoare galbenă, marcate cu "253" pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 7,3 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

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

Aricogan este indicat pentru tratamentul cu durată de până la 12 săptămâni al episoadelor maniacale moderate până la severe în tulburarea bipolară de tip 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 Aricogan este de 10 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.

Aricogan este eficace în doze cuprinse între 10 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 de tip I:* doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Aricogan 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 de tip 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

*Schizofrenie la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste:* doza recomandată de Aricogan este de 10 mg pe zi administrată după o schemă terapeutică în priză unică, indiferent de orarul meselor. Tratamentul trebuie inițiat cu doza de 2 mg (de exemplu, utilizând o soluție orală) pentru 2 zile iar doza va fi ajustată la 5 mg pentru încă 2 zile, pentru a ajunge la 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).

Aricogan este eficace la o doză cuprinsă între 10-30 mg pe zi. Eficacitatea mărită la doze mai mari decât doza zilnică de 10 mg nu a fost demonstrată, cu toate că unii pacienți pot avea un beneficiu la o doză mai mare.

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

*Episoade maniacale din tulburarea bipolară de tip I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste:* doza recomandată pentru Aricogan este de 10 mg pe zi administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele. Tratamentul trebuie început cu o doză de 2 mg (de exemplu utilizând o soluție orală) 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 doza 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 10 mg pe zi trebuie utilizate, prin urmare, 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 aripiprazolul. Prin urmare, Aricogan 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 aripiprazolului la copiii și adolescenții 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 sindromului Tourette:* siguranța și eficacitatea Aricogan 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 terapeutică trebuie monitorizată 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.

#### Pacienți vârstnici

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea aripiprazolului în tratamentul schizofreniei sau al episoadelor de manie în tulburarea bipolară 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 dozelor (vezi pct. 4.5).

#### Ajustarea dozei din cauza interacțiunilor:

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

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

### Mod de administrare

Aricogan comprimate 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 inerentă în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct. 4.8). Tratamentul antipsihotic trebuie însoțit de supravegherea 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 dobândeți 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. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 4.8.).

### Dischinezie tardivă

În studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat rapoartări 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 la un pacient aflat în tratament cu aripiprazol apar semne și simptome ale altor SEP, trebuie luate în considerare reducerea dozei și monitorizarea clinică atentă.

### Sindrom neuroleptic malign (SNM)

SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt febra foarte mare, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semnele de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări de ritm cardiac). Alte semne pot include creșterea valorii concentrației plasmatică a creatin fosfokinazei, mioglobulinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale concentrației plasmatică a creatin fosfokinazei și rabdomioliză, 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 medicamentelor antipsihotice, inclusiv a aripiprazol.

### Convulsii

În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. 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 dementei:

*Mortalitate crescută:* în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 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 cei la care s-a administrat placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul la care s-a administrat 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: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident vascular cerebral 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 semnificativ dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare (vezi pct. 4.8.). Aripiprazolul nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate demenței.

#### Hiperglicemie și diabet zaharat

La pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu aripiprazol, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată 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 predispuce pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvența reacțiilor adverse asociate hiperglicemiei (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru reacțiile adverse asociate hiperglicemiei 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 glicemiei (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 din cauza co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute ar determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu aripiprazol 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 și alte tulburări de control al impulsurilor

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 nou apărute sau crescute 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 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).

### Lactoză

Aricogan 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.

### Pacienți care prezintă ADHD

Cu toate că frecvența tulburării bipolare de tip I asociată cu ADHD este mare, datele cu privire la siguranță în cazul utilizării concomitente a aripiprazolului și a medicamentelor cu efect stimulant 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 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).

## **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivelul sistemului nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este administrat în asociere cu alcool etilic sau concomitent cu alte medicamente cu efecte asupra 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 concomitent cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolitic.

### Potențialul altor medicamente de a influența efectul aripiprazolului

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor  $H_2$ , 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 ai CYP2D6

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC a aripiprazolului 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 recomandată. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori puternici ai CYP2D6, cum sunt: fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

### Ketoconazolul și alți inhibitori ai CYP3A4

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și  $C_{max}$  ale aripiprazolului 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 intermediul CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatiche mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin intermediul 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 recomandată. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii protezei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei (vezi pct. 4.2).

După întreruperea administrării concomitente cu un inhibitor al CYP2D6 sau CYP3A4, dozele de aripiprazol trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când aripiprazolul este utilizat împreună cu inhibitori slabi ai CYP3A4 (de exemplu: diltiazem) sau de CYP2D6 (de exemplu: escitalopram), ar putea apărea o creștere moderată a concentrațiilor plasmatice ale aripiprazolului.

#### Carbamazepina și alți inhibitori ai CYP3A4

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor puternic al CYP3A4, și a aripiprazolului pe cale orală la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă, mediile geometrice ale valorilor  $C_{max}$  și ASC ale aripiprazolului 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 sunătoarea) 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 influența efectul altor medicamente

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 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*, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul nu au dovedit potențial de influențare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. Prin urmare, 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, fie cu 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 pacienți tratați cu aripiprazol, iar posibilele semne și simptome ale acestui sindrom pot să apară în special în cazurile de utilizare concomitentă cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) / inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (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 malformații congenitale; cu toate acestea, relația causală 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 rămân gravide sau intenționează să rămână gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate 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 se excretă 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 încețoșată, diplopie (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 reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Toate reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) și mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimate din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine 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”.

#### **Tulburări hematologice și limfatice**

*Cu frecvență necunoscută:* leucopenie, neutropenie, trombocitopenie



<p><b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> reacții alergice (de exemplu, reacție anafilactică, angioedem, inclusiv tumefiere a limbii, edem al limbii, edem al feței, prurit, urticarie)</p>
<p><b>Tulburări endocrine</b>  <i>Mai puțin frecvente:</i> hiperprolactinemie  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> comă diabetică hiperosmolară, cetoacidoză diabetică</p>
<p><b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>  <i>Frecvente:</i> diabet zaharat  <i>Mai puțin frecvente:</i> hiperglicemie  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> hiponatremie, anorexie, scădere în greutate, creștere în greutate</p>
<p><b>Tulburări psihice</b>  <i>Frecvente:</i> insomnie, anxietate, neliniște  <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie, hipersexualitate  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> tentativă de suicid, idei de suicid și sinucid finalizat (vezi pct. 4.4), dependență patologică de jocuri de noroc, tulburări de control al impulsurilor, hiperfagie, cumpărat compulsiv, poriomanie, agresivitate, agitație, nervozitate</p>
<p><b>Tulburări ale sistemului nervos</b>  <i>Frecvente:</i> acatizie, tulburare extrapiramidală, tremor, cefalee, sedare, somnolență, amețeli  <i>Mai puțin frecvente:</i> dischinezie tardivă, distonie  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii de tip grand mal, sindrom serotoninergic, tulburări de vorbire</p>
<p><b>Tulburări oculare</b>  <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată  <i>Mai puțin frecvente:</i> diplopie  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> criză oculogiră</p>
<p><b>Tulburări cardiace</b>  <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> moarte subită inexplicabilă, torsada vârfurilor, prelungire a intervalului QT, aritmii ventriculare, stop cardiac, bradicardie</p>
<p><b>Tulburări vasculare</b>  <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> trombembolism venos (inclusiv embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă), hipertensiune arterială, sincopă</p>
<p><b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>  <i>Mai puțin frecvente:</i> sughiț  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> pneumonie de aspirație, laringospasm, spasm orofaringian</p>
<p><b>Tulburări gastrointestinale</b>  <i>Frecvente:</i> constipație, dispepsie, greață, hipersecreție salivară, vărsături  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> pancreatită, disfagie, diaree, disconfort abdominal, disconfort gastric</p>
<p><b>Tulburări hepatobiliare</b>  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> insuficiență hepatică, hepatită, icter, creșterea valorii alanine aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline</p>
<p><b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză</p>
<p><b>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</b>  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> rabdomioliză, mialgii, rigiditate</p>
<p><b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> incontinență urinară, retenție urinară</p>
<p><b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> sindrom neonatal de sevraj (vezi pct. 4.6)</p>

<p><b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> priapism</p>
<p><b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>  <i>Frecvente:</i> oboseală  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu, hipotermie, pirexie), dureri toracice, edeme periferice</p>
<p><b>Investigații diagnostic</b>  <i>Cu frecvență necunoscută:</i> creșterea valorii glicemiei, creșterea a procentului de hemoglobină glicozilată, fluctuații ale glicemiei, creșterea valorii creatin fosfokinazei</p>

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### 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 diskinezie, 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.

*Episoade maniacale în tulburarea bipolară de tip I:* într-un studiu controlat cu durata de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 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 de 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 de 15,7% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

###### *Acatizie*

În studiile placebo controlate, incidența acatiziei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% în grupul de tratament cu aripiprazol și de 3,2% în grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții cu schizofrenie, incidența acatiziei a fost de 6,2% în grupul de tratament cu aripiprazol și de 3,0% în grupul la care s-a administrat placebo.

###### *Distonie*

Efect de clasă - la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament pot să apară simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale musculaturii faringiene, dificultate la înghițire, dificultate la respirație și/sau protruzia limbii. Cu toate că 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 plasmatice ale prolactinei comparativ cu concentrația plasmatică inițială 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 potențial semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1) nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale concentrației plasmatice 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, de scurtă durată, în care au fost incluși 302 adolescenți (13-17 ani) cu schizofrenie, frecvența și tipul reacțiilor adverse au fost similare cu cele observate 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 la cei la care s-a administrat placebo): Somnolența/sedarea și tulburarea extrapiramidală au fost raportate foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ) și xerostomia, creșterea apetitului alimentar și hipotensiunea arterială ortostatică au fost raportate frecvent ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ).

Profilul de siguranță într-un studiu deschis extins cu durata de 26 săptămâni a fost similar cu cel observat în studiul clinic controlat cu placebo pe termen scurt.

Profilul de siguranță într-un studiu de lungă durată, dublu-orb, controlat cu placebo a fost, de asemenea, similar, cu excepția următoarelor reacții care au fost raportate mai frecvent decât la pacienții copii și adolescenți la care s-a administrat placebo: scădere în greutate, creșterea concentrației de insulină din sânge, aritmie și leucopenie, au fost raportate frecvent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

La populația de adolescenți (13-17 ani) cu schizofrenie expuși la aripiprazol în doză de 5 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, de 45,0%.

În cadrul a două studii de lungă durată la pacienți adolescenți (13-17 ani) cu schizofrenie și tulburare bipolară tratați cu aripiprazol, incidența concentrației scăzute de prolactină plasmatică la fete ( $< 3$  ng/ml) și băieți ( $< 2$  ng/ml) a fost de 37,0 % și respectiv 59,4 %.

### *Episoade maniacale în tulburarea bipolară de tip I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste*

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

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

Modificările medii privind greutatea corporală la adolescenții cu tulburare bipolară de tip 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 (10-17 ani) cu tulburare bipolară, cu durată de expunere de până la 30 săptămâni, incidența concentrațiilor plasmatice scăzute de prolactină la fete ( $< 3$  ng/ml) a fost de 28,0% și la băieți ( $< 2$  ng/ml), respectiv 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 direct la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

#### Semne și simptome

În studiile clinice și experiența de după punerea pe piață, supradozajul acut accidental sau intenționat cu aripiprazol utilizat în monoterapie a fost identificat la pacienți adulți, cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic, observate au inclus: letargie, creștere a 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.

#### Abordarea terapeutică a supradozajului

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere a funcțiilor vitale, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratament simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui supradozaj cu mai multe medicamente. Prin urmare, 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  $C_{max}$  al aripiprazolului cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în abordarea terapeutică a supradozajului.

#### Hemodializa

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

## **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 de tip I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici  $D_2$  și serotoninergici 5-HT<sub>1a</sub> și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5-HT<sub>2a</sub>.

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<sub>1a</sub> și 5-HT<sub>2a</sub> și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici  $D_4$ , serotoninergici 5-HT<sub>2c</sub> și 5-HT<sub>7</sub>, alfa-1 adrenergici și histaminergici  $H_1$ . De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de

legare pentru situsul de recaptare a serotoninei și afinitate nesemnificativă 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 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși au determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu  $^{11}\text{C}$ , un ligand al receptorului dopaminergic  $\text{D}_2/\text{D}_3$  de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Adulți*

##### *Schizofrenia*

În trei studii de scurtă durată (4-6 săptămâni), controlate cu placebo, în care au fost incluși 1228 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-Asberg 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 la care s-a administrat 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 criteriu principal de evaluare 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) în grupul tratat cu aripiprazol ( $n=18$  sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu grupul tratat cu olanzapină ( $n=45$  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 modificări clinice relevante ale concentrațiilor plasmatiche de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

##### *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 plasmatiche 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 hiperprolactinemiei sau scăderea concentrațiilor plasmatiche 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.

##### *Episoade maniacale în tulburarea bipolară de tip 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 de tip 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 bipolar de tip 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 de tip 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 haloperidol în săptămâna a 12-a. În săptămâna a 12-a, aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, că determină remisia simptomatologiei maniacale la un procent de pacienți comparabil cu cel observat în cazul administrării de litiu sau haloperidol.

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

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții cu episoade maniacale 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.

În cadrul unui studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 52 săptămâni, efectuat la pacienți cu tulburare bipolară de tipul I cu episod maniacal curent sau mixt, la care s-a obținut o remisie susținută (Scoruri totale Y-MRS și MADRS  $\leq$  12) și cărora li s-a administrat aripiprazol (10 mg pe zi până la 30 mg pe zi) ca terapie adăugată la tratamentul cu litiu sau valproat timp de 12 săptămâni consecutive, adăugarea de 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 la care s-a adăugat placebo, dar a eșuat în a demonstra superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței episodului depresiv. Adăugarea de aripiprazol a demonstrat superioritate față de placebo în ceea ce privește criteriul secundar de evaluare - scorul privind severitatea bolii CGI-BP (manie).

În cadrul acestui studiu clinic, de tip deschis, pacienții au fost repartizați de către investigatori în grupul cu monoterapie fie cu litiu, fie cu valproat, pentru a determina lipsa de răspuns parțial. Pacienții au fost stabiliți timp de cel puțin 12 săptămâni consecutive, utilizându-se aripiprazol în asociere cu același stabilizator de dispoziție.

Pacienții stabiliți au fost apoi repartizați randomizat pentru a continua tratamentul cu același stabilizator de dispoziție, în regim dublu orb, în grupul cu administrare de 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 dispoziției pentru grupul cu tratament adăugat au fost de 16% la pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol + litiu și de 18% la pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol + valproat, comparativ cu 45% la pacienții cărora li s-a administrat placebo + litiu și 19% la pacienții cărora li s-a administrat 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 (13-17 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 sub-analiză efectuată 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, placebo-controlat, cu durata de 60 până la 89 săptămâni, efectuat la subiecți adolescenți (n = 146; cu vârsta cuprinsă între 13-17 ani) cu schizofrenie, s-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește rata de reparație a simptomelor psihotice între grupul tratat cu aripiprazol (19,39%) și cel tratat cu placebo (37,50%). Estimarea punctuală a ratei de risc (RR) a fost de 0,461 (interval de încredere de 95%, 0,242-0,879) la întreaga populație. 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 (13-14 ani) nu a fost exactă, reflectând numărul mai mic de subiecți din 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.

#### Episoade maniacale în tulburarea bipolară de tip I la copii și adolescenți

Aripiprazolul a fost evaluat într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 30 săptămâni, în care au fost incluși 296 copii și adolescenți (10-17 ani), care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru tulburarea bipolară de tip I cu episoade maniacale sau mixte cu sau fără caracteristici psihotice și care au avut scorul Y-MRS  $\geq$  20 la momentul inițial. Dintre pacienții incluși în analiza primară privind eficacitatea, 139 pacienți au fost diagnosticați cu ADHD asociat.

Aripiprazolul a fost superior comparativ cu placebo în ceea ce privește modificările față de momentul inițial la săptămâna 4 și la săptămâna 12 pe scorul Y-MRS 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 rezultate ca urmare a tratamentului la 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)

Aripiprazolul 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 (2-15 mg pe zi) și o doză fixă (5, 10, sau 15 mg pe zi)] și într-un studiu deschis cu durata de 52 săptămâni. În aceste studii, doza inițială a fost de 2 mg pe zi, crescută la 5 mg pe zi după o săptămână și apoi crescută săptămânal cu 5 mg, până la doza țintă. Peste 75% dintre pacienți au avut vârsta mai mică de 13 ani. Aripiprazolul 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) la 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 în cazul administrării placebo și de 1,6 kg în cazul administrării de aripiprazol.

Aripiprazolul a fost evaluat, de asemenea, într-un studiu clinic cu tratament de întreținere de lungă durată, controlat cu placebo. După o perioadă de stabilizare cu durata de 13-26 săptămâni în grupul de tratament cu aripiprazol (2-15 mg pe 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 de 52% pentru placebo; rata de risc pentru recădere pe parcursul celor 16 săptămâni (aripiprazol/placebo) a fost de 0,57 (diferență

nesemnificativă din punct de vedere statistic). Creșterea medie în greutate pe parcursul fazei de stabilizare (până la 26 săptămâni) în grupul de 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 acestea tremorul reprezentând 6,5%.

#### Ticuri asociate sindromului Tourette la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2)

Eficacitatea aripiprazolului a fost studiată la copii și adolescenți cu sindrom Tourette (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, în care s-a utilizat un protocol cu grup de tratament cu doză fixă bazată pe greutate, într-un interval de doze cuprins între 5 mg pe zi și 20 mg pe 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. În săptămâna 8, aripiprazolul a demonstrat o îmbunătățire a modificării scorului TTS-YGTSS față de evaluarea inițială, de 13,35 pentru grupul la care s-a administrat doza mică (5 mg sau 10 mg) și de 16,94 pentru grupul la care s-a administrat doza mare (10 mg sau 20 mg), comparativ cu o îmbunătățire de 7,09 la grupul la care s-a administrat placebo.

Eficacitatea aripiprazolului la copii și adolescenți cu sindrom Tourette (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) a fost evaluată, de asemenea, în cazul administrării unei doze flexibile, într-un interval cuprins între 2 mg pe zi și 20 mg pe 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 la care s-a administrat placebo.

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

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține 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 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul prezintă o pre-sistemică minimă. 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 aripiprazolului în plasmă.



### Eliminare

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează rapid prin intermediul CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează lent prin intermediul CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea orală a unei doze unice de aripiprazol marcat radioactiv cu [ $^{14}\text{C}$ ], 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.

### 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 grupe 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 diferențe 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 efectuat cu doză unică 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 clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri mult mai mari decât doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (care determină expuneri de 3-10 ori mai mari față de valoarea medie a ASC la starea de echilibru, la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor

corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (care determină expuneri de 10 ori mai mari față de valoarea medie a ASC la starea de echilibru, la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om, la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost coelitiaza, consecință a precipitării sulfat-conjuugaților metabolizilor hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (care determină expuneri de 1-3 ori mai mari față de valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza utilizată în clinică sau sunt de 16-81 ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m<sup>2</sup>). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durata de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjuugaților 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 mai mari față de 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. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Celuloză microcristalină  
Crospovidonă tip A  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al conținând 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 72, 90, 98 sau 100 comprimate.

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**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13510/2020/01-13

13511/2020/01-13

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Octombrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2020