

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Arisppa 5 mg tablete  
Arisppa 10 mg tablete  
Arisppa 15 mg tablete  
Arisppa 30 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Arisppa 5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 5 mg aripiprazola.

#### Arisppa 10 mg tablete

Svaka tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

#### Arisppa 15 mg tablete

Svaka tableta sadrži 15 mg aripiprazola.

#### Arisppa 30 mg tablete

Svaka tableta sadrži 30 mg aripiprazola.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

#### Arisppa 5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 29,94 mg laktoze.

#### Arisppa 10 mg tablete

Svaka tableta sadrži 60 mg laktoze.

#### Arisppa 15 mg tablete

Svaka tableta sadrži 89,83 mg laktoze.

#### Arisppa 30 mg tablete

Svaka tableta sadrži 180,01 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

#### Arisppa 5 mg tablete

Plave, okrugle tablete ukošenih rubova s mogućim tamnijim i svjetlijim mrljama (promjer: 5 mm, debljina: 1,4–2,4 mm).

#### Arisppa 10 mg tablete

Svijetlo ružičaste, pravokutne tablete s mogućim tamnijim i svjetlijim mrljama i urezanim A10 na jednoj strani (duljina: 8 mm, širina: 4,5 mm, debljina: 2,1–3,1 mm).

#### Arisppa 15 mg tablete

Svijetlo žute do smečkasto žute, okrugle, blago bikonveksne tablete ukošenih rubova s mogućim

tamnijim i svjetlijim mrljama i urezanim A15 na jednoj strani (promjer: 7,5 mm, debljina: 2,5–3,7 mm).

#### Arisppa 30 mg tablete

Svijetlo ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete ukošenih rubova s mogućim tamnijim i svjetlijim mrljama i urezanim A30 na jednoj strani (promjer: 9 mm, debljina: 3,9–5,3 mm).

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Arisppa je indicirana za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih.

Arisppa je indicirana za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I te za prevenciju nove manične epizode u odraslih osoba s pretežno maničnim epizodama u kojih su prethodne manične epizode reagirale na liječenje aripiprazolom (vidjeti dio 5.1).

Arisppa je indicirana za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

##### Odrasli

*Shizofrenija:* preporučena početna doza lijeka Arisppa je 10 mg/dan ili 15 mg/dan, uz dozu održavanja od 15 mg/dan koja se primjenjuje jednom dnevno neovisno o obrocima.

Arisppa je djelotvorna u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije se pokazalo da doze više od 15 mg dnevno imaju veću djelotvornost, iako više doze mogu koristiti pojedinim bolesnicima. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

*Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I:* preporučena početna doza za lijek Arisppa je 15 mg i primjenjuje se jedanput dnevno neovisno o obrocima u obliku monoterapije ili kombinirane terapije (vidjeti dio 5.1). Nekim bolesnicima može koristiti viša doza. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

*Prevenција relapsa maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I:* za prevenciju relapsa maničnih epizoda u bolesnika koji već uzimaju aripiprazol u obliku monoterapije ili kombinirane terapije, nastavite s primjenom terapije u istoj dozi. Prilagodba dnevne doze, uključujući smanjenje doze, mora se razmotriti na temelju kliničkog statusa bolesnika.

##### Pedijatrijska populacija

*Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina ili starijih:* preporučena doza za lijek Arisppa je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obrocima. Liječenje se mora započeti s 2 mg (primjenom oralne otopine aripiprazola od 1 mg/ml) tijekom 2 dana te titrirati na 5 mg tijekom 2 dodatna dana kako bi se dosegla preporučena dnevna doza od 10 mg. Po potrebi, doza se može dalje povećavati u koracima od po 5 mg, s time da se ne smije prekoračiti maksimalna dnevna doza od 30 mg (vidjeti dio 5.1).

Arisppa je djelotvorna u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije se pokazalo da dnevne doze veće od 10 mg imaju bolju djelotvornost, iako pojedinim bolesnicima može koristiti viša doza.

Arisppa se ne preporučuje za primjenu u bolesnika sa shizofrenijom mlađih od 15 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

*Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih:* preporučena doza za lijek Arisppa je 10 mg/dan, primijenjena jedanput dnevno neovisno o obrocima. Liječenje se mora započeti s dozom od 2 mg (koristeći oralnu otopinu aripiprazola od 1 mg/ml) tijekom 2 dana, a potom titrirati na 5 mg tijekom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg.

Nije moguće osigurati pravilnu dozu u adolescenata na početku terapije (2 mg/dan tijekom 2 dana) s Arisppa tabletama. Prikladna formulacija (npr. otopina od 1 mg/ml) lijeka Arisppa nije raspoloživa. Mora se primjenjivati zamjenski lijek s istom djelatnom tvari.

Liječenje mora trajati onoliko dugo koliko je najmanje potrebno za kontrolu simptoma te ne smije biti dulje od 12 tjedana. Nije se pokazalo da dnevne doze veće od 10 mg imaju bolju djelotvornost, a dnevna doza od 30 mg povezuje se sa znatno većom incidencijom znatnih nuspojava, uključujući nuspojave vezane za EPS, somnolenciju, umor i dobivanje na težini (vidjeti dio 4.8). Doze više od 10 mg/dan stoga treba primjenjivati samo u iznimnim slučajevima te uz pažljiv klinički nadzor (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). U mlađih bolesnika postoji povećan rizik od pojave štetnih događaja povezanih s aripiprazolom. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Arisppa u bolesnika mlađih od 13 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

*Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem:* sigurnost i djelotvornost lijeka Arisppa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

*Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem:* sigurnost i djelotvornost lijeka Arisppa u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina još nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Posebne populacije

##### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nema dovoljno dostupnih podataka za davanje preporuka. U ovih bolesnika doziranju treba pristupiti oprezno. Međutim, maksimalna dnevna doza od 30 mg mora se oprezno primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

##### Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lijeka Arisppa u liječenju shizofrenije ili maničnih epizoda bipolarnog poremećaja tipa I u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije utvrđena. Zbog veće osjetljivosti ove populacije, treba razmotriti nižu početnu dozu kad to zahtijevaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

##### Spol

Nije potrebna prilagodba doze za žene u odnosu na muškarce (vidjeti dio 5.2).

##### Pušenje

S obzirom na metabolički put aripiprazola, nije potrebna prilagodba doze za pušače (vidjeti dio 4.5).

##### Prilagodbe doze zbog interakcija

Prilikom istodobne primjene snažnih inhibitora CYP3A4 ili CYP2D6 s aripiprazolom, mora se smanjiti doza aripiprazola. Kada se inhibitor CYP3A4 ili CYP2D6 povuče iz kombinirane terapije, tada se doza aripiprazola mora povećati (vidjeti dio 4.5).

Prilikom istodobne primjene snažnih induktora CYP3A4 s aripiprazolom, doza aripiprazola mora se povećati. Kada se induktor CYP3A4 povuče iz kombinirane terapije, tada se doza aripiprazola mora smanjiti na preporučenu dozu (vidjeti dio 4.5).

#### Način primjene

Arisppa je namijenjena za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Tijekom liječenja antipsihoticima, za poboljšanje bolesnikova kliničkog stanja može biti potrebno od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Bolesnike se mora pažljivo nadzirati tijekom ovog razdoblja.

#### Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja sastavni je dio psihotičnih bolesti i poremećaja raspoloženja, a u nekim slučajevima zabilježena je rano nakon početka ili promjene liječenja antipsihoticima, uključujući liječenje aripiprazolom (vidjeti dio 4.8). Visokorizični bolesnici moraju se strogo nadzirati uz terapiju antipsihoticima.

#### Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (anamneza infarkta miokarda ili ishemijske bolesti srca, zatajenja srca ili poremećaja provodljivosti), cerebrovaskularnom bolešću, stanjima koja mogu predisponirati bolesnike za razvoj hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima) ili hipertenzije, uključujući akceleriranu ili malignu. Uz primjenu antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često pokazuju stečene čimbenike rizika za VTE, moraju se identificirati svi mogući čimbenici rizika za VTE prije i tijekom liječenja aripiprazolom te poduzeti preventivne mjere.

#### Produljenje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima aripiprazola, incidencija produljenja QT intervala bila je usporediva s placebom. Aripiprazol se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala (vidjeti dio 4.8).

#### Tardivna diskinezija

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine ili kraće, manje često su zabilježene diskinezije uzrokovane liječenjem tijekom liječenja aripiprazolom. Ako se znakovi i simptomi tardivne diskinezije pojave u bolesnika koji uzimaju aripiprazol, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid primjene terapije (vidjeti dio 4.8). Ovi simptomi mogu se privremeno pogoršati ili čak nastati nakon prekida liječenja.

#### Drugi ekstrapiramidni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripiprazola uočeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se u bolesnika koji uzimaju aripiprazol pojave znakovi i simptomi drugih EPS-a, mora se razmotriti smanjenje doze i pažljiv klinički nadzor.

## Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno smrtonosan skup simptoma povezan s primjenom antipsihotika. U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su rijetki slučajevi NMS-a tijekom liječenja aripiprazolom. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, izmijenjen mentalni status i dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i srčana disritmija). Dodatni znakovi mogu uključivati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Međutim, povišena kreatin fosfokinaza i rabdomioliza, ne nužno u vezi s NMS-om, također su zabilježeni. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili bolesnik ima neobjašnjivo visoku vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti primjena svih antipsihotika, uključujući aripiprazol.

## Napadaj

U kliničkim su ispitivanjima manje često bili prijavljeni slučajevi napadaja tijekom liječenja aripiprazolom. Stoga se aripiprazol mora oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju anamnezu poremećaja napadaja ili imaju stanja povezana s napadajima (vidjeti dio 4.8).

## Stariji bolesnici sa psihozom vezanom uz demenciju

### *Povećan mortalitet*

U tri placebom kontrolirana ispitivanja (n= 938; srednja dob: 82,4 godine; raspon: 56 do 99 godina) aripiprazola u starijih bolesnika s psihozom povezanom s Alzheimerovom bolesti, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su povećan rizik pojave smrti u odnosu na one koji su primali placebo. Stopa smrti u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 3,5% u usporedbi s 1,7% u skupini koja je primala placebo. Iako su se slučajevi smrti razlikovali, većina smrtnih slučajeva doimala se ili kardiovaskularne (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne (npr. pneumonija) prirode (vidjeti dio 4.8).

### *Cerebrovaskularne nuspojave*

U istim kliničkim ispitivanjima u bolesnika (prosječna dob: 84 godine; raspon: 78 do 88 godina). su zabilježene cerebrovaskularne nuspojave (npr. moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući i smrtno slučajevne Sveukupno, 1,3% bolesnika liječenih aripiprazolom zabilježilo je cerebrovaskularne nuspojave u usporedbi s 0,6% bolesnika liječenih placebom u ovim kliničkim ispitivanjima. Ova razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od ovih ispitivanja, ispitivanju fiksne doze, postojala je značajna povezanost između odgovora na dozu za cerebrovaskularne nuspojave u bolesnika liječenih aripiprazolom (vidjeti dio 4.8).

Aripiprazol nije indiciran za liječenje bolesnika s psihozama povezanim s demencijom.

## Hiperglikemija i šećerna bolest

Hiperglikemija, u nekim slučajevima izrazita i povezana s ketoacidozom ili hiperosmolarnom komom ili smrću, zabilježena je u bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol. Mogući predisponirajući čimbenici rizika za teške komplikacije uključuju pretilost i šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi. U kliničkim ispitivanjima s aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u stopama incidencije nuspojava povezanih s hiperglikemijom (uključujući šećernu bolest) ili u poremećenim laboratorijskim vrijednostima glikemije u usporedbi s placebom. Precizne procjene rizika za nuspojave povezane s hiperglikemijom u bolesnika liječenih aripiprazolom, kao i u bolesnika liječenih drugim atipičnim antipsihoticima nisu dostupne, pa direktna usporedba nije moguća. Bolesnici liječeni bilo kojim antipsihotikom, uključujući aripiprazol, moraju se pratiti na znakove i simptome hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnici sa šećernom bolešću ili s čimbenicima rizika pojave šećerne bolesti moraju se redovito kontrolirati zbog mogućeg pogoršanja regulacije glukoze (vidjeti dio 4.8).

## Preosjetljivost

Aripiprazol može uzrokovati reakcije preosjetljivosti obilježene simptomima alergije (vidjeti dio 4.8).

## Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne težine uobičajeno je u bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, zbog komorbiditeta, uzimanja antipsihotika za koje je poznato da uzrokuju porast tjelesne težine i loših životnih navika, što može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Nakon stavljanja aripiprazola u promet, u bolesnika kojima je on propisan zabilježeno je povećanje tjelesne težine. U slučajevima povećanja tjelesne težine obično se radi o bolesnicima sa značajnim čimbenicima rizika kao što su šećerna bolest, poremećaj štitnjače ili adenom hipofize u anamnezi. U kliničkim ispitivanjima nije dokazano da aripiprazol uzrokuje klinički značajno povećanje tjelesne težine (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 tjedna liječenja. Treba pratiti povećanje tjelesne težine u adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom. Ako je povećanje tjelesne težine klinički značajno, potrebno je razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.8).

## Disfagija

Poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija povezani su s liječenjem antipsihoticima, uključujući aripiprazol. U bolesnika s rizikom pojave aspiracijske pneumonije, aripiprazol se mora oprezno primjenjivati.

## Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

Bolesnici mogu osjetiti pojačane porive, osobito za kockanjem, te nemogućnost kontroliranja tih poriva dok uzimaju aripiprazol. Drugi porivi koji su bili zabilježeni uključuju: pojačan seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje (engl. *binge eating*) te druga impulzivna ili kompulzivna ponašanja. Važno je da liječnici koji propisuju lijek konkretno pitaju bolesnike ili njihove njegovatelje jesu li razvili nov ili pojačan poriv za kockanjem, seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje ili druge porive dok se liječe aripiprazolom. Potrebno je imati na umu da simptomi poremećaja kontrole nagona mogu biti povezani s osnovnim poremećajem; međutim, u nekim slučajevima, zabilježen je prestanak poriva sa sniženjem doze ili prestankom primjene lijeka. Ako se ne prepoznaju, poremećaji kontrole nagona mogu naškoditi kako bolesniku, tako i drugima. Ako bolesnik razvije takve porive dok uzima aripiprazol, razmotrite sniženje doze ili prestanak primjene lijeka (vidjeti dio 4.8).

## Bolesnici s komorbiditetnim poremećajem nedostatka pažnje i hiperaktivnosti (ADHD)

Unatoč velikoj učestalosti komorbiditeta bipolarnog poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupna je vrlo ograničena količina podataka o sigurnosti istodobne primjene aripiprazola i stimulansa; stoga je potreban izniman oprez kada se ovi lijekovi istodobno primjenjuju.

## Padovi

Aripiprazol može uzrokovati somnolenciju, posturalnu hipotenziju te motoričku i senzoričku nestabilnost, što može dovesti do padova. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s povećanim rizikom te treba razmotriti primjenu niže početne doze (npr. stariji bolesnici ili bolesnici s narušenim zdravstvenim stanjem, vidjeti dio 4.2).

Arisppa sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog antagonizama prema  $\alpha$ -1 adrenergičkim receptorima, aripiprazol može pojačati učinak pojedinih antihipertenzivnih lijekova.

S obzirom na primarne učinke aripiprazola na središnji živčani sustav (SŽS), nužan je oprez kad se aripiprazol primjenjuje u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima za liječenje poremećaja SŽS kod kojih se neke nuspojave poput sedacije preklapaju (vidjeti dio 4.8).

Oprez je potreban ukoliko se aripiprazol primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT intervala ili neravnotežu elektrolita.

### Mogućnost utjecaja drugih lijekova na aripiprazol

Blokator želučane kiseline, H<sub>2</sub> antagonist famotidin, smanjuje brzinu apsorpcije aripiprazola, no ovaj se učinak ne čini klinički značajnim.

Aripiprazol se metabolizira višestrukim putovima, uključujući enzime CYP2D6 i CYP3A4, ali ne CYP1A. Stoga u pušača nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Kinidin i drugi inhibitori CYP2D6*

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, snažan inhibitor enzima CYP2D6 (kinidin) povećao je površinu ispod krivulje (AUC) aripiprazola za 107%, dok je maksimalna koncentracija (C<sub>max</sub>) ostala nepromijenjena. AUC i C<sub>max</sub> dehidroaripiprazola, aktivnog metabolita, smanjene su, redom za 32% i za 47%. Kod istodobne primjene s kinidinom, doza aripiprazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze. Za ostale snažne inhibitore enzima CYP2D6, npr. fluoksetin i paroksetin, može se očekivati da imaju sličan učinak pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze.

#### *Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4*

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, snažan inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povećao je AUC aripiprazola za 63%, a C<sub>max</sub> za 37%. AUC dehidroaripiprazola povećao se za 77%, a C<sub>max</sub> dehidro-aripiprazola za 43%. U sporih CYP2D6 metabolizatora, istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim koncentracijama aripiprazola u plazmi u usporedbi s brzim metabolizatorima CYP2D6. Pri razmatranju istodobne primjene ketokonazola ili ostalih snažnih CYP3A4 inhibitora s aripiprazolom, moguća korist treba nadjačati mogući rizik za bolesnika. Pri istodobnoj primjeni ketokonazola i aripiprazola, doza aripiprazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze. Za ostale snažne inhibitore CYP3A4, poput itrakonazola i inhibitora HIV proteaze, mogu se očekivati slični učinci, pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze (vidjeti dio 4.2). Nakon prekida primjene CYP2D6 ili CYP3A4 inhibitora, doziranje aripiprazola mora se vratiti na razinu prije uvođenja istodobno primijenjene terapije. Kad se slabi inhibitori CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram) koriste istodobno s aripiprazolom, mogu se očekivati umjerena povišenja koncentracije aripiprazola u plazmi.

#### *Karbamazepin i drugi induktori CYP3A4*

Nakon istodobne primjene karbamazepina, snažnog induktora CYP3A4 i peroralnog aripiprazola bolesnicima sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, geometrijska srednja vrijednost C<sub>max</sub> bila je za 68% manja, a AUC za 73% manja u usporedbi s primjenom samog aripiprazola (30 mg). Slično tome, za dehidroaripiprazol geometrijska srednja vrijednost C<sub>max</sub> bila je za 69% manja, a AUC za 71% manja nakon istodobne primjene s karbamazepinom u usporedbi s vrijednostima nakon primjene samog aripiprazola. Pri istodobnoj primjeni aripiprazola i karbamazepina, dozu aripiprazola potrebno je udvostručiti. Slični učinci mogu se očekivati i kod istodobne primjene aripiprazola i drugih snažnih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin i gospina trava) pa se stoga moraju provesti slična povećanja doza. Nakon prekida primjene snažnih induktora CYP3A4, dozu aripiprazola potrebno je smanjiti na preporučenu dozu.

### *Valproat i litij*

Kad su se istodobno s aripiprazolom primjenjivali valproat ili litij nije bilo klinički značajne promjene u koncentracijama aripiprazola pa stoga nije potrebna prilagodba doze kad se valproat ili litij primjenjuju uz aripiprazol.

### Potencijal aripiprazola da utječe na druge lijekove

U kliničkim ispitivanjima, doze aripiprazola od 10 mg/dan do 30 mg/dan nisu imale značajnog utjecaja na metabolizam supstrata CYP2D6 (omjer dekstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) te CYP3A4 (dekstrometorfan). Osim toga, aripiprazol i dehidro-aripiprazol nisu *in vitro* pokazali potencijal za mijenjanje metabolizma posredovanog enzimom CYP1A2. Stoga se ne očekuje da bi aripiprazol uzrokovao klinički važne interakcije s lijekovima, koje su posredovane ovim enzimima.

Pri istodobnoj primjeni aripiprazola s valproatom, litijem ili lamotriginom, nije bilo klinički značajne promjene u koncentracijama valproata, litija ili lamotrigina.

### *Serotoninski sindrom*

Slučajevi serotoninskog sindroma zabilježeni su u bolesnika koji uzimaju aripiprazol, a mogući znakovi i simptomi za ovo stanje mogu se pojaviti posebno u slučajevima istodobne primjene s drugim serotonergičnim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina/selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SSRI/SNRI) ili s lijekovima za koje je poznato da povećavaju koncentracije aripiprazola (vidjeti dio 4.8).

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

### Trudnoća

Nema odgovarajućih ni dobro kontroliranih kliničkih ispitivanja s aripiprazolom u trudnica. Zabilježene su kongenitalne anomalije, međutim uzročna povezanost s aripiprazolom se nije mogla ustanoviti.

Ispitivanja na životinjama nisu mogla isključiti moguću razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnice se mora savjetovati da obavijeste svog liječnika ukoliko ostanu trudne ili planiraju trudnoću tijekom liječenja aripiprazolom. S obzirom na nedostatne informacije o sigurnosti primjene u ljudi i dvojbi proizašlih iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama, ovaj se lijek ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako očekivana korist za majku jasno opravdava mogući rizik za plod.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući aripiprazol) tijekom zadnjeg tromjesečja trudnoće je pod rizikom od razvoja nuspojava, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili apstinencijske simptome koji mogu biti različitog stupnja težine i različitog trajanja. Zabilježeni su razdražljivost, hipertonija, hipotonija, tremor, pospanost, respiratorni distress ili poremećaji hranjenja. Posljedično, novorođenčad se mora pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

### Dojenje

Aripiprazol/metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja aripiprazolom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Na temelju podataka iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti, aripiprazol nije narušio plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Aripiprazol malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog



mogućih učinaka na živčani i vidni sustav, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid, diplopija (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave u placebom kontroliranim ispitivanjima bile su akatizija i mučnina; od kojih se svaka pojavljuje u više od 3% bolesnika liječenih oralnim aripiprazolom.

### Tablični popis nuspojava

Incidencija nuspojava povezanih s terapijom aripiprazolom prikazana je u tablici niže. Tablica se temelji na nuspojavama prijavljenima tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti; vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema opadajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet ne može se odrediti jer su izvedene iz spontanijih prijava. Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava navodi se kao "nepoznata".

	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			leukopenija, neutropenija, trombocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otečen jezik, edem jezika, edem lica, alergijski svrbež ili urtikariju)
<b>Endokrini poremećaji</b>		hiperprolaktinemija snižen prolaktin u krvi	dijabetička hiperosmolarna koma, dijabetička ketoacidoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	šećerna bolest	hiperglikemija	hiponatremija, anoreksija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	nesanica, anksioznost, nemir	depresija, hiperseksualnost	pokušaj samoubojstva, suicidalne misli i počinjeno samoubojstvo (vidjeti dio 4.4), patološko kockanje, poremećaji kontrole nagona, kompulzivno prejedanje, kompulzivno kupovanje, poriomanija, agresija, agitacija, nervoza,
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	akatizija, ekstrapiramidalni poremećaj, tremor, glavobolja, sedacija,	tardivna diskinezija, distonija, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom, konvulzije tipa grand mal, serotoninški sindrom, poremećaj govora

	Često	Manje često	Nepoznato
	somnolencija, omaglica		
<b>Poremećaji oka</b>	zamagljen vid	diplopija, fotofobija	okulogirna kriza
<b>Srčani poremećaji</b>		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt, <i>torsades de pointes</i> , ventrikularna aritmija, srčani arest, bradikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu), hipertenzija, sinkopa
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		štucavica	aspiracijska pneumonija, laringospazam, orofaringealni spazam
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	konstipacija, dispepsija, mučnina, hipersekreција sline, povraćanje		pankreatitis, disfagija, proljev, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			zatajenje jetre, hepatitis, žutica
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			osip, fotosenzitivna reakcija, alopecija, hiperhidroza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			rabdomioliza, mialgija, ukočenost
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			urinarna inkontinencija, retencija urina
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>			sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			prijapizam
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	umor		poremećaj regulacije tjelesne temperature (npr. hipotermija, pireksija), bol u prsištu, periferni edem
<b>Pretrage</b>			smanjena tjelesna težina,

	Često	Manje često	Nepoznato
			povećana tjelesna težina, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), povišene vrijednosti gama glutamil transferaze (GGT), povišene vrijednosti alkalne fosfataze, produljen QT interval, povišena glukoza u krvi, povišen glikirani hemoglobin, fluktuacija glukoze u krvi, povišena vrijednost kreatin fosfokinaze

### Opis odabranih nuspojava

#### Odrasli

##### *Ekstrapiramidni simptomi (EPS)*

*Shizofrenija:* u dugotrajnom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su sveukupno nižu (25,8%) incidenciju EPS uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u usporedbi s bolesnicima liječenima haloperidolom (57,3%). U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, incidencija EPS bila je 19% u bolesnika liječenih aripiprazolom, a 13,1% u bolesnika koji su dobivali placebo. U drugom dugotrajnom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, incidencija EPS bila je 14,8% u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,1% u bolesnika liječenih olanzapinom.

*Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I:* u kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana, incidencija EPS bila je 23,5% u bolesnika liječenih aripiprazolom i 53,3% u bolesnika liječenih haloperidolom. U drugom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana, incidencija EPS bila je 26,6% u bolesnika liječenih aripiprazolom, a 17,6% u bolesnika liječenih litijem. U dugotrajnoj fazi održavanja u trajanju od 26 tjedana, u sklopu placebo kontroliranog ispitivanja, incidencija EPS bila je 18,2% u bolesnika liječenih aripiprazolom, a 15,7% u bolesnika koji su dobivali placebo.

##### *Akatizija*

U placebo kontroliranim ispitivanjima, incidencija akatizije u bipolarnih bolesnika bila je 12,1% uz aripiprazol i 3,2% uz placebo. U bolesnika sa shizofrenijom incidencija akatizije bila je 6,2% uz aripiprazol i 3,0% uz placebo.

##### *Distonija*

Učinak klase: Simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije mišićnih skupina, mogu se pojaviti u osjetljivih pojedinaca tijekom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju: grčeve mišića vrata koji se ponekad razviju do stezanja grla, otežanog gutanja, otežanog disanja i/ili protruzije jezika. Iako se ti simptomi mogu pojaviti i pri niskim dozama, javljaju se češće, teži su i jači uz primjenu viših doza antipsihotika prve generacije. Povišen rizik pojave akutne distonije uočen je u muškaraca i u mladim dobnim skupinama.

##### *Prolaktin*

U kliničkim ispitivanjima u odobrenim indikacijama i nakon stavljanja lijeka u promet, opaženo je i povećanje i smanjenje prolaktina u serumu uz aripiprazol u usporedbi s početnim vrijednostima (dio 5.1).

### *Laboratorijski parametri*

Usporedbe između aripiprazola i placeba u udjelu bolesnika s potencijalno klinički značajnim promjenama rutinskih laboratorijskih parametara i parametara lipida nisu ukazale na medicinski značajne razlike (vidjeti dio 5.1). Povišene vrijednosti CPK (kreatin fosfokinaze), općenito prolazne i asimptomatske, bile su uočene u 3,5% bolesnika liječenih aripiprazolom, u usporedbi s 2,0% bolesnika koji su dobivali placebo.

### Pedijatrijska populacija

#### *Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih*

U kratkotrajnom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 302 adolescenta (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta nuspojava bila je slična kao u odraslih, osim što su sljedeće nuspojave zabilježene češće u adolescenata koji su primali aripiprazol u odnosu na odrasle koji su primali aripiprazol (te češće nego u skupini koja je primala placebo):

Somnolencija/sedacija i ekstrapiramidni poremećaj zabilježeni su vrlo često ( $\geq 1/10$ ), a suha usta, povećan apetit i ortostatska hipotenzija zabilježeni su često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Sigurnosni profil u 26-tjednom otvorenom produžetku kliničkog ispitivanja bio je sličan onom koji je uočen tijekom kratkog, placebo kontroliranog ispitivanja.

Sigurnosni profil u dugotrajnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju također je bio sličan, osim što su sljedeće nuspojave bile zabilježene češće nego u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali placebo: često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) su bili zabilježeni smanjena tjelesna težina, povišen inzulin u krvi, aritmija i leukopenija.

U ukupnoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) izloženoj aripiprazolu u trajanju do dvije godine, incidencija niske serumske razine prolaktina ( $< 3$  ng/ml) u djevojaka bila je 29,5%, a u mladića ( $< 2$  ng/ml) 48,3%.

U populaciji adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom i izloženošću aripiprazolu od 5 mg do 30 mg do 72 mjeseca, incidencija niske serumske razine prolaktina u djevojaka ( $< 3$  ng/ml) iznosila je 25,6%, odnosno 45,0% u mladića ( $< 2$  ng/ml).

U dva dugotrajna ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom i bolesnika s bipolarnim poremećajem liječenih aripiprazolom, incidencija niskih razina prolaktina u serumu u djevojaka ( $< 3$  ng/ml) iznosila je 37,0%, a u mladića ( $< 2$  ng/ml) 59,4%.

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

Učestalost i vrsta nuspojava u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I bile su slične onima u odraslih, osim sljedećih nuspojava: vrlo često ( $\geq 1/10$ ) somnolencija (23,0%), ekstrapiramidni poremećaj (18,4%), akatizija (16,0%) i umor (11,8%); te često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) bol u gornjem dijelu abdomena, povećana brzina otkucaja srca, povećanje tjelesne težine, povećan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sljedeće nuspojave vjerojatno su bile povezane s dozom; ekstrapiramidni poremećaj (incidencije su iznosile 10 mg, 9,1%; 30 mg, 28,8%; placebo, 1,7%); i akatizija (incidencije su iznosile 10 mg, 12,1%; 30 mg, 20,3%; placebo, 1,7%).

Prosječne promjene u tjelesnoj težini u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I u 12. i 30. tjednu za aripiprazol su iznosile 2,4 kg odnosno 5,8 kg, a za placebo 0,2 kg odnosno 2,3 kg.

U pedijatrijskoj populaciji u bolesnika s bipolarnim poremećajem češće su uočeni somnolencija i umor u usporedbi s bolesnicima sa shizofrenijom.

U pedijatrijskoj populaciji s bipolarnim poremećajem (u dobi od 10 do 17 godina) s izlaganjem lijeku do 30 tjedana, incidencija niskih serumskih razina prolaktina u djevojčica ( $< 3$  ng/ml) iznosila je 28,0%, a u dječaka ( $< 2$  ng/ml) 53,3%.

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

U bolesnika liječenih aripiprazolom mogu se razviti patološko kockanje, hiperseksualnost,

kompulzivno kupovanje ili kompulzivno prejedanje (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V.

### **4.9 Predoziranje**

#### Znakovi i simptomi

U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, slučajno ili namjerno akutno predoziranje samim aripiprazolom bez smrtnog ishoda zabilježeno je u odraslih bolesnika uz primjenu doza do 1260 mg. Uočeni potencijalno značajni klinički znakovi i simptomi uključivali su letargiju, povišeni krvni tlak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i proljev. Osim toga, zabilježena su slučajna predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) u djece, bez smrtnog ishoda. Potencijalno ozbiljni klinički znakovi i simptomi uključivali su somnolenciju, prolazni gubitak svijesti i ekstrapiramidne simptome.

#### Zbrinjavanje predoziranja

Zbrinjavanje predoziranja se mora usmjeriti na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti dišnih putova, oksigenaciju i ventilaciju te zbrinjavanje simptoma. Mora se razmotriti mogućnost predoziranja većim brojem lijekova. Zbog toga se mora odmah započeti kardiovaskularni nadzor, uključujući kontinuirani elektrokardiografski nadzor kako bi se otkrile moguće aritmije. Nakon svakog potvrđenog ili suspektog predoziranja aripiprazolom, mora se nastaviti strogi liječnički nadzor i praćenje bolesnika do oporavka.

Aktivni ugljen (50 g), primijenjen jedan sat nakon aripiprazola, snizio je C<sub>max</sub> aripiprazola za oko 41%, a AUC za oko 51%, što upućuje na zaključak da bi aktivni ugljen mogao biti djelotvoran u liječenju predoziranja.

#### Hemodijaliza

Iako nema podataka o utjecaju hemodijalize na liječenje predoziranja aripiprazolom, nije za očekivati da bi hemodijaliza bila korisna u liječenju predoziranja budući da se aripiprazol u najvećoj mjeri veže za bjelanjčevine plazme.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, ostali antipsihotici; ATK oznaka: N05AX12.

#### Mehanizam djelovanja

Pretpostavlja se da je djelotvornost aripiprazola u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja tipa I posredovana putem kombinacije djelomičnog agonizma na dopaminskim D<sub>2</sub> i serotoninским 5-HT<sub>1A</sub> receptorima, te antagonizma serotoninских 5-HT<sub>2A</sub> receptora. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva na životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti te agonistička svojstva na životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je pokazao visoki afinitet vezanja *in vitro* za dopaminske D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>, serotoninские 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> receptore te umjereni afinitet za dopaminske D<sub>4</sub>, serotoninские 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, alfa-1 adrenergičke i histaminske H<sub>1</sub> receptore. Aripiprazol je također pokazao umjereni afinitet vezanja na mjesta ponovne pohrane serotonina te

zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima, koji nisu dopaminski i serotoniniski podtipovi, može objasniti neke od drugih kliničkih učinaka aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 mg do 30 mg primijenjene jedanput na dan tijekom dva tjedna zdravim ispitanicima, proizvele su o dozi ovisno smanjenje vezivanja <sup>11</sup>C-rakloprida, liganda D2/D3 receptora, u nucleus caudatusu i putamenu, što je otkriveno pozitronskom emisijskom tomografijom.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Odrasli

##### *Shizofrenija*

U tri kratkotrajna (4-6 tjedana) placebom kontrolirana ispitivanja koja su uključivala 1228 odrasla bolesnika sa shizofrenijom s pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem simptoma psihoze u usporedbi s placebom.

Aripiprazol je djelotvoran u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom kontinuirane terapije u odraslih bolesnika s početnim odgovorom na liječenje. U haloperidolom kontroliranom kliničkom ispitivanju, udio bolesnika koji su zadržali odgovor na lijek nakon 52 tjedna bio je sličan u obje skupine (aripiprazol 77%, a haloperidol 73%). Sveukupna stopa završetka ispitivanja bila je značajno viša u bolesnika na aripiprazolu (43%) nego na haloperidolu (30%). Stvarni rezultati na ljestvicama ocjenjivanja koji su korišteni kao sekundarni ishodi, uključujući PANSS i Montgomery-Åsberg ljestvicu za procjenjivanje depresije, pokazali su značajna poboljšanja u odnosu na haloperidol. U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana u stabiliziranih bolesnika s kroničnom shizofrenijom, aripiprazol je postigao značajno veće smanjenje stope relapsa: 34% relapsa u skupini liječenoj aripiprazolom, a 57% relapsa u skupini liječenoj placebom.

##### *Povećanje tjelesne težine*

U kliničkim ispitivanjima nije dokazano da aripiprazol potiče klinički značajno povećanje tjelesne težine. U 26-tjednom olanzapinom-kontroliranom dvostruko slijepom multinacionalnom ispitivanju shizofrenije koje je uključivalo 314 odraslih bolesnika s primarnim ciljnim ishodom povećanja tjelesne težine, značajno je manji broj bolesnika imao barem 7%-tno povećanje tjelesne težine od početne vrijednosti (tj. barem 5,6 kg na prosječnu početnu težinu od ~80,5 kg) uz terapiju aripiprazolom (n=18, ili 13% procjenjivih bolesnika), u usporedbi s olanzapinom (n=45, ili 33% procjenjivih bolesnika).

##### *Lipidni parametri*

U združenoj analizi na lipidnim parametrima iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih, nije dokazano da aripiprazol uzrokuje klinički značajne promjene razina ukupnog kolesterola, triglicerida, lipoproteina visoke gustoće (HDL-a) i lipoproteina male gustoće (LDL-a).

##### *Prolaktin*

Razine prolaktina evaluirane su u svim ispitivanjima svih doza aripiprazola (n = 28 242). Pojava hiperprolaktinemije ili povećanog prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripiprazolom (0,3%) bila je slična rezultatima placebo ispitivanja (0,2%). Za bolesnike liječene aripiprazolom, srednje vrijeme do početka hiperprolaktinemije bilo je 42 dana, a srednje vrijeme trajanja terapije bilo je 34 dana. Pojava hipoprolaktinemije ili smanjenog prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripiprazolom je 0,4% u usporedbi s 0,02% za bolesnike liječene placebom. Za bolesnike liječene aripiprazolom, srednje vrijeme do početka hipoprolaktinemije bilo je 30 dana, a srednje vrijeme trajanja terapije bilo je 194 dana.

##### *Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I*

U dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja u trajanju od tri tjedna, monoterapijom fleksibilnom dozom aripiprazola, koja su uključivala bolesnike s maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je pokazao superiornu djelotvornost s ozbirom na placebo u smanjivanju simptoma manije tijekom 3 tjedna. Ova su ispitivanja uključivala bolesnike s ili bez psihotičnih

obilježja te s ili bez brzog cikličnog tijeka.

U jednom trojednom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju, monoterapijom fiksnom dozom aripiprazola, koje je uključivalo bolesnike s maničnim ili mješovitim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol nije pokazao bolju djelotvornost od placeba.

U dva 12-tjedna ispitivanja s placebo-kontrolom i kontroliranom aktivnom monoterapijom, u bolesnika s maničnom ili mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, s ili bez psihotičnih obilježja, aripiprazol je pokazao bolju djelotvornost od placeba u trećem tjednu, kao i učinak održavanja usporediv s litijem ili haloperidolom u dvanaestom tjednu. Također, udio bolesnika na terapiji aripiprazolom s remisijom simptoma manije bio je usporediv s litijem ili haloperidolom u dvanaestom tjednu.

U 6-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo bolesnike s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, s ili bez psihotičnih obilježja, koji djelomično nisu reagirali na dvotjednu monoterapiju litijem ili valproatom uz postignute terapijske serumske razine, dodavanje aripiprazola kao adjunktivne terapije rezultiralo je boljom djelotvornošću u smanjenju maničnih simptoma u usporedbi s monoterapijom litijem ili valproatom.

U 26-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju, koje se nastavilo 74-tjednim produžetkom, u maničnih bolesnika koji su postigli remisiju na aripiprazolu tijekom faze stabilizacije koja je prethodila randomiziranju, aripiprazol se pokazao boljim u odnosu na placebo u sprječavanju bipolarnog relapsa, prije svega u sprječavanju povratka manije; međutim, nije se pokazao boljim od placeba u sprječavanju povratka depresije.

U 52-tjednom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju, u bolesnika s trenutnom maničnom ili mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I koji su postigli održanu remisiju (engl. Young Mania Rating Scale, [YMRS] i MADRS sveukupni rezultati  $\leq 12$ ) na aripiprazolu (10 mg/dan do 30 mg/dan) uz dodatak litija ili valproata tijekom 12 uzastopnih tjedana, dodatni aripiprazol u usporedbi s dodatnim placebo pokazao se boljim u odnosu na placebo s 46% smanjenja rizika (omjer rizika 0,54) u sprječavanju bipolarnog relapsa, te 65% smanjenja rizika (omjer rizika 0,35%) u sprječavanju povratka u maniju, međutim, aripiprazol se nije pokazao boljim od placeba u sprječavanju povratka u depresiju. Dodatni aripiprazol pokazao se boljim od placeba u sekundarnim mjerama ishoda prema ljestvici općeg kliničkog dojma za bipolarni poremećaj (engl. *Clinical Global Impression – Bipolar version*, CGI-BP) bodovanju za procjenu težine bolesti (engl. *Severity of Illness*, manija). U ovom kliničkom ispitivanju, ispitivači su podijelili bolesnike u skupinu na otvorenoj monoterapiji litijem i u skupinu na monoterapiji valproatom, kako bi se utvrdilo djelomično odsustvo odgovora. Bolesnici su tijekom minimalno 12 uzastopnih tjedana stabilizirani kombinacijom aripiprazola i istovjetnog stabilizatora raspoloženja. Stabilizirani bolesnici zatim su randomizirani da bi nastavili terapiju istim stabilizatorom raspoloženja uz dvostruko slijepu primjenu aripiprazola ili placeba. U randomiziranoj fazi procjenjivane su četiri podskupine stabilizatora raspoloženja: aripiprazol + litij; aripiprazol + valproat; placebo + litij; placebo + valproat. Kaplan-Maierove stope ponavljanja bilo koje epizode raspoloženja u adjunktivnoj terapijskoj skupini bile su sljedeće: 16% za aripiprazol + litij i 18% za aripiprazol + valproat, u usporedbi s 45% za placebo + litij i 19% za placebo + valproat.

### Pedijatrijska populacija

#### *Shizofrenija u adolescencata*

U placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 6 tjedana koje je uključivalo 302 adolescenta (u dobi od 13 do 17 godina), s pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim ublažavanjem simptoma psihoze u usporedbi s placebo.

U pod-analizi bolesnika adolescenata u dobi od 15 do 17 godina koji su predstavljali 74% cjelokupno uključene populacije, učinak održavanja bio je uočen tijekom 26-tjednog otvorenog nastavka kliničkog ispitivanja.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 60 do 89

tjedana u adolescentnih ispitanika (n = 146; u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom postojala je statistički značajna razlika u stopi relapsa psihotičnih simptoma između skupine koja je primala aripiprazol (19,39%) i skupine koja je primala placebo (37,50%). Točkovna procjena omjera hazarda (HR) iznosila je 0,461 (95% interval pouzdanosti: 0,242 do 0,879) u ukupnoj populaciji. U analizi podskupina, točkovna procjena HR-a iznosila je 0,495 u ispitanika u dobi od 13 do 14 godina u odnosu na 0,454 u ispitanika u dobi od 15 do 17 godina. Međutim, procjena HR-a u mlađoj (u dobi od 13 do 14 godina) skupini nije bila precizna zbog manjeg broja ispitanika u toj skupini (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), a interval pouzdanosti ove procjene (u rasponu od 0,151 do 1,628) nije dopustio donošenje zaključka o prisutnosti terapijskog učinka. Nasuprot tome, 95%-tni interval pouzdanosti za HR u starijoj podskupini (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) iznosio je 0,242 do 0,879 pa se stoga moglo zaključiti da je u starijih bolesnika bio prisutan terapijski učinak.

#### *Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u djece i adolescenata*

Aripiprazol je ispitivan u placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 30 tjedana koje je uključivalo 296 djece i adolescenata (u dobi od 10 do 17 godina), koji su zadovoljili DSM-IV kriterije (kriterije prema četvrtom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje) za bipolarni poremećaj tipa I s maničnim ili mješovitim epizodama s ili bez psihotičnih obilježja i imali su početnu vrijednost Y-MRS  $\geq 20$ . U bolesnika uključenih u primarnu analizu djelotvornosti, 139 bolesnika imalo je aktualnu komorbidnu dijagnozu ADHD-a.

Aripiprazol je bio bolji od placeba u promjeni od početne vrijednosti u 4. i 12. tjednu kod ukupne YMRS vrijednosti. U post-hoc analizi, poboljšanje naspram placeba bilo je izraženije u bolesnika s pridruženim komorbiditetom ADHD-a u usporedbi sa skupinom bez ADHD-a, u kojoj nije bilo razlike u odnosu na placebo. Prevencija recidiva nije utvrđena.

Najčešće nuspojave uzrokovane liječenjem u bolesnika koji su primali 30 mg lijeka bile su ekstrapiramidni poremećaj (28,3%), somnolencija (27,3%), glavobolja (23,2%) i mučnina (14,1%). Prosječni porast tjelesne težine u intervalu liječenja od 30 tjedana iznosio je 2,9 kg u usporedbi s 0,98 kg u bolesnika koji su primali placebo.

#### *Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)*

Aripiprazol je ispitivan u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina u dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja u trajanju od 8 tjedana [jedno s fleksibilnom dozom (2 mg/dan do 15 mg/dan) i jedno s fiksnom dozom (5 mg/dan, 10 mg/dan ili 15 mg/dan)], kao i u jednom 52-tjednom otvorenom kliničkom ispitivanju.

Početna je doza u ovim kliničkim ispitivanjima bila 2 mg/dan, a nakon tjedan dana povećana je na 5 mg/dan, te je povećavana za po 5 mg/dan tjedno, sve do dostizanja ciljane doze. Preko 75% bolesnika bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je pokazao statistički značajnu bolju djelotvornost u odnosu na placebo, prema rezultatima na podljestvici Razdražljivosti ABC ljestvice (engl., *Abberant Behavior Checklist*). Međutim, klinička važnost ovih nalaza nije utvrđena. Sigurnosni profil uključivao je povećanje tjelesne težine i promjene razine prolaktina. Trajanje ispitivanja dugoročne sigurnosti bilo je ograničeno na 52 tjedna. U združenim kliničkim ispitivanjima, incidencija niske razine serumskog prolaktina u žena (<3 ng/ml) i muškaraca (<2 ng/ml) u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 27/46 (58,7%) u žena, a 258/298 (86,6%) u muškaraca. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, prosječno povećanje tjelesne težine iznosilo je 0,4 kg za placebo i 1,6 kg za aripiprazol.

Aripiprazol se također ispitivao u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju dugotrajnog održavanja. Nakon 13 do 26 tjedana stabilizacije na aripiprazolu (2-15 mg/dan) bolesnici sa stabilnim odgovorom održavani su na terapiji aripiprazolom ili su prebačeni na placebo daljnjih 16 tjedana. Kaplan-Meierove stope relapsa u 16. tjednu iznosile su 35% za aripiprazol i 52% za placebo; omjer rizika pojave relapsa unutar 16 tjedana (aripiprazol/placebo) iznosio je 0,57 (razlika koja nije od statističke važnosti). Prosječno dobivanje na tjelesnoj težini tijekom faze stabilizacije (do 26 tjedana) na aripiprazolu bilo je 3,2 kg, a daljnje prosječno povećanje od 2,2 kg za aripiprazol u usporedbi s 0,6 kg za placebo uočeno je u drugoj fazi (16 tjedana) kliničkog ispitivanja. Ekstrapiramidni simptomi uglavnom su zabilježeni tijekom faze stabilizacije u 17% bolesnika, s tremorom prisutnim u 6,5%



bolesnika.

*Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)*

Djelotvornost aripiprazola ispitivana je u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim poremećajem (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana koje je koristilo dizajn liječenja skupine fiksnim dozama temeljenim na tjelesnoj težini preko raspona doze od 5 mg/dan do 20 mg/dan i početne doze od 2 mg. Bolesnici su bili u dobi od 7 do 17 godina i imali su prosječnu početnu TTS vrijednost 30 (eng. Total Tic Score; TTS; ukupni broj tikova) na ljestvici Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS). Aripiprazol je pokazao poboljšanje kod TTS-YGTSS promjene od početne vrijednosti do 8. tjedna od 13,35 za skupinu koja je primala nisku dozu lijeka (5 mg ili 10 mg) i 16,94 u skupini koja je primala visoku dozu lijeka (10 mg ili 20 mg) u usporedbi s poboljšanjem od 7,09 u skupini koja je primala placebo.

Djelotvornost aripiprazola u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) također je procijenjena putem raspona fleksibilnih doza od 2 mg/dan do 20 mg/dan te putem početne doze od 2 mg, u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 10 tjedana provedenom u Južnoj Koreji. Bolesnici su bili u dobi od 6 do 18 godina i imali su prosječnu početnu vrijednost 29 na ljestvici TTS-YGTSS. Skupina koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje u promjeni od 14,97 na TTS-YGTSS ljestvici od početne vrijednosti do 10. tjedna u usporedbi s poboljšanjem od 9,62 u skupini liječenoj placebo.

U oba ova kratkotrajna klinička ispitivanja nije utvrđena klinička važnost nalaza djelotvornosti, s obzirom na opseg terapijskog učinka u usporedbi s velikim placebo učinkom i nejasnim učincima vezanim uz psiho-socijalno funkcioniranje. Nisu dostupni dugoročni podaci o djelotvornosti i sigurnosti aripiprazola u ovom promjenjivom poremećaju.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži aripiprazol u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju shizofrenije i u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Aripiprazol se dobro apsorbira, s vršnim koncentracijama u plazmi 3 do 5 sati nakon primijenjene doze. Aripiprazol ima minimalni pre-sistemički metabolizam. Apsolutna oralna bioraspodjeljivost tableta je 87%. Obrok bogat mastima nema utjecaja na farmakokinetiku aripiprazola.

### Distribucija

Aripiprazol se opsežno raspodjeljuje u organizmu, uz prividni volumen distribucije od 4,9 l/kg, što upućuje na izrazitu ekstravaskularnu distribuciju. U terapijskim koncentracijama, aripiprazol i dehidroaripiprazol su više od 99% vezani na serumске bjelancevine, prvenstveno na albumin.

### Biotransformacija

Aripiprazol se opsežno metabolizira u jetri, prvenstveno kroz sljedeća tri puta biotransformacije: dehidrogenacija, hidroksilacija i N-dealkilacija. Temeljeno na *in vitro* ispitivanjima, enzimi CYP3A4 i CYP2D6 su odgovorni za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, a N-dealkilacija se katalizira pomoću CYP3A4. Aripiprazol je prevladavajuća aktivna komponenta u sistemske cirkulaciji. U stanju dinamičke ravnoteže, aktivni metabolit dehidroaripiprazol predstavlja oko 40% AUC aripiprazola u plazmi.

## Eliminacija

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije aripiprazola je otprilike 75 sati u brzih CYP 2D6 metabolizatora te otprilike 146 sati u sporih CYP2D6 metabolizatora.

Ukupni klirens aripiprazola iz tijela iznosi 0,7 ml/min/kg, i primarno se odvija putem jetre.

Nakon oralne primjene jedne doze [<sup>14</sup>C]-označenog aripiprazola, otprilike 27% primijenjene radioaktivnosti bilo je detektirano u urinu, a otprilike 60% u fecesu.

Manje od 1% nepromijenjenog aripiprazola bilo je izlučeno urinom, a otprilike 18% bilo je detektirano u fecesu.

## Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika aripiprazola i dehidroaripiprazola u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina bila je slična kao u odraslih, nakon korekcije razlika u tjelesnoj težini.

## Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

### *Starije osobe*

Nema razlika u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih i mlađih odraslih ispitanika niti je otkriven utjecaj dobi u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika sa shizofrenijom.

### *Spol*

Nema razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika, muškaraca i žena, niti su otkriveni utjecaji spola u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika sa shizofrenijom.

### *Pušenje*

Populacijska farmakokinetička evaluacija nije našla dokaz o klinički značajnim utjecajima pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

### *Rasa*

Populacijska farmakokinetička procjena nije dala nikakve dokaze da postoje razlike povezane s rasom u farmakokinetici aripiprazola.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nađeno je da su farmakokinetička obilježja aripiprazola i dehidroaripiprazola u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću slična onima u mladih zdravih ispitanika.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ispitivanje jednokratnom dozom u ispitanika s različitim stupnjevima ciroze jetre (Child-Pugh stupnjevi A, B i C) nije otkrilo značajan utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidroaripiprazola, no ispitivanje je uključilo svega tri bolesnika sa stupnjem C ciroze jetre, što je nedostavno za donošenje zaključaka o metaboličkom kapacitetu istih.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Toksikološki značajni učinci uočeni su samo pri dozama ili izloženosti dozama koje su bile dovoljno veće od maksimalne doze ili izloženosti u ljudi, ukazujući na njihov ograničen ili nikakav značaj za kliničku primjenu. Oni su uključivali adrenokortikalnu toksičnost ovisnu o dozi (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak parenhimskih stanica) u štakora nakon 104 tjedna primjene doze od 20 mg/kg/dan do 60 mg/kg/dan (3 do 10 puta veća srednja vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude), te povećanu učestalost adrenokortikalnih karcinoma i kombinaciju adrenokortikalnih adenoma/karcinoma u ženki štakora koje su primale dozu

od 60 mg/kg/dan (10 puta veća srednja vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude). Najviše doze koje nisu izazivale pojavu tumora u ženki štakora bile su 7 puta veće od preporučenih doza za ljude.

Dodatni je nalaz bila kolelitijaza kao posljedica precipitacije sulfat-konjugata hidroksi metabolita aripiprazola u žuči majmuna nakon višekratnog oralnog doziranja s 25 mg/kg/dan do 125 mg/kg/dan (1 do 3 puta veća srednja vrijednost AUC u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi ili 16 do 81 puta veća doza od maksimalne preporučene doze za ljude, izražene u mg/m<sup>2</sup>). Međutim, koncentracije sulfat-konjugata hidroksiaripiprazola u ljudskoj žuči, pri najvećoj preporučenoj dnevnoj dozi od 30 mg na dan, nisu iznosile više od 6% koncentracije nađene u žuči majmuna u 39-tjednom ispitivanju, te su daleko ispod (6%) svojih granica *in vitro* topljivosti.

U ispitivanjima ponovljenih doza u potomstva štakora i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je usporediv s onima u odraslih životinja te nije bilo dokaza neurotoksičnosti ili nuspojava na razvoj.

Na temelju rezultata punog raspona standardnih testova genotoksičnosti, aripiprazol se ne smatra genotoksičnim. Aripiprazol nije umanjio plodnost u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući o dozi ovisnu odgođenu fetalnu osifikaciju i moguće teratogene učinke, bila je uočena u štakora pri dozama koje su rezultirale subterapijskim izlaganjem (temeljeno na AUC), te u kunića pri dozama koje su rezultirale izlaganjima 3 i 11 puta većima od srednjih vrijednosti AUC u stanju dinamičke ravnoteže, pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi. Toksičnost za ženku nastala je pri dozama sličnim onima koje izazivaju razvojnu toksičnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
kukuruzni škrob  
hidroksipropilceluloza (E463)  
željezov oksid, crveni (E172) – samo u 10 mg i 30 mg tabletama  
željezov oksid, žuti (E172) – samo u 15 mg tabletama  
indigo karmin (E132) – samo u 5 mg tabletama  
magnezijev stearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (OPA/Al/PVC-Al folija): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Arisppa 5 mg tablete: HR-H-393315563

Arisppa 10 mg tablete: HR-H-271303314

Arisppa 15 mg tablete: HR-H-350932345

Arisppa 30 mg tablete: HR-H-854754630

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

Arisppa 5 mg tablete: 17.04.2015. / 20.07.2020.

Arisppa 10 mg tablete: 17.04.2015. / 20.07.2020.

Arisppa 15 mg tablete: 17.04.2015. / 20.07.2020.

Arisppa 30 mg tablete: 17.04.2015. / 20.07.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09.04.2023.