

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Trefero[®], 10 mg, oralne disperzibilne tablete

Trefero[®], 15 mg, oralne disperzibilne tablete

INN: aripiprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trefero, 10 mg, oralne disperzibilne tablete

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

Trefero, 15 mg, oralne disperzibilne tablete

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 15 mg aripiprazola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta.

Trefero, 10 mg, oralne disperzibilne tablete

Bledo ružičaste okrugle, mramoraste, ravne tablete.

Trefero, 15 mg, oralne disperzibilne tablete

Svetlo žute okrugle, mramoraste, ravne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aripiprazol je indikovano za lečenje shizofrenije kod odraslih i adolescenata uzrasta od 15 godina i starijih.

Aripiprazol je indikovano za lečenje umerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tip I i u prevenciji novih maničnih epizoda kod odraslih koji su uglavnom imali manične epizode i ranije reagovali na lečenje aripiprazolom (*videti odeljak 5.1*).

Aripiprazol je indikovano za lečenje umerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tip I kod adolescenata uzrasta 13 godina i starijih, najduže tokom 12 nedelja (*videti odeljak 5.1*).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija

Preporučena početna doza aripiprazola je 10 do 15 mg dnevno, a doza održavanja je 15 mg/dan, u jednoj dnevnoj dozi bez obzira na obroke.

Aripiprazol je efektivan u opsegu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Bolja efikasnost leka pri primeni većih dnevnih doza od 15 mg nije potvrđena, iako pojedini pacijenti mogu imati koristi od veće doze. Maksimalna dnevna doza ne treba da prelazi 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tip I

Preporučena početna doza aripiprazola je 15 mg u jednoj dnevnoj dozi bez obzira na obrok, kao monoterapija ili u kombinovanoj terapiji (videti odeljak 5.1). Neki pacijenti mogu imati koristi od većih doza. Maksimalna dnevna doza ne treba da prelazi 30 mg.

Prevenција rekurencije maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tip I

Za prevenciju rekurentnih maničnih epizoda kod pacijenata koji su primali aripiprazol kao monoterapiju ili u kombinovanoj terapiji, nastaviti terapiju istim dozama. Prilagođavanje dnevnih doza, uključujući i redukciju doze treba razmotriti na osnovu kliničkog stanja.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata uzrasta 15 godina i starijih

Preporučena dnevna doza aripiprazola je 10 mg jednom dnevno bez obzira na obroke. Lečenje treba započeti sa 2 mg (koristiti aripiprazol odgovarajuće jačine dostupan na tržištu) u trajanju od dva dana, zatim titrirati do 5 mg naredna dva dana do dostizanja preporučene dnevne doze od 10 mg. Kada je potrebno, naredna povećanja doza treba da budu za po 5 mg ne prelazeći ukupnu dnevnu dozu od 30 mg (videti odeljak 5.1).

Aripiprazol je efikasan u opsegu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Bolja efikasnost pri primeni dnevnih doza većih od 10 mg nije potvrđena iako pojedini pacijenti mogu imati koristi od većih doza.

Aripiprazol se ne preporučuje kod pacijenata sa shizofrenijom mlađih od 15 godina zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja tip I kod adolescenata uzrasta 13 godina i starijih

Preporučena doza aripiprazola je 10 mg/dan datog u jednoj dozi bez obzira na obroke. Lečenje treba započeti sa 2 mg (koristiti aripiprazol odgovarajuće jačine dostupan na tržištu) u trajanju od dva dana, zatim titrirati do 5 mg naredna dva dana do dostizanja preporučene dnevne doze od 10 mg.

Trajanje lečenja treba da bude minimalno koliko je potrebno da simptomi budu pod kontrolom i ne sme biti duže od 12 nedelja. Bolja efikasnost pri primeni dnevnih doza većih od 10 mg nije potvrđena, a dnevna doza od 30 mg je udružena sa bitno većom učestalošću pojave značajnih neželjenih dejstava uključujući ekstrapiramidalne simptome, somnolenciju, umor i povećanje telesne mase (videti odeljak 4.8). Doze veće od 10 mg/dan iz tog razloga treba koristiti samo u izuzetnim slučajevima i sa pažljivim kliničkim nadzorom pacijenta (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Mlađi pacijenti su u povećanom riziku od pojave neželjenih dejstava zbog korišćenja aripiprazola. Iz tog razloga, aripiprazol se ne preporučuje za upotrebu kod dece mlađe od 13 godina (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Iritabilnost povezana sa autističnim poremećajem

Bezbednost i efikasnost upotrebe aripiprazola kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.1, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Tikovi povezani sa Tourette-ovim poremećajem

Bezbednost i efikasnost upotrebe aripiprazola kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 18 godina nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.1, ali preporuke za doziranje se ne mogu dati.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim stepenom oštećenja funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, dostupni podaci su nedovoljni da bi se dale preporuke za doziranje. Kod ovih pacijenata treba pažljivo dozirati lek. Ipak, maksimalnu dnevnu dozu od 30 mg kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre treba koristiti s oprezom (*videti odeljak 5.2*).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Stariji pacijenti

Efikasnost aripiprazola u lečenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja tip I kod pacijenata starosti 65 godina i starijih nije utvrđena. Zbog povećane osetljivosti ove populacije, razmotriti primenu manje početne doze kada je klinički opravdano (*videti odeljak 4.4*).

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze kod žena u poređenju sa pacijentima muškog pola (*videti odeljak 5.2*).

Pušači

Zbog metaboličkog puta aripiprazola kod pušača nije potrebno prilagođavanje doze (*videti odeljak 4.5*).

Prilagođavanje doze zbog interakcija

Kada se istovremeno primenjuju snažni CYP3A4 ili CYP2D6 inhibitori sa aripiprazolom, dozu aripiprazola treba smanjiti. Kada se inhibitori CYP3A4 ili CYP2D6 povlače iz kombinovane terapije, dozu aripiprazola treba povećati (*videti odeljak 4.5*).

Prilikom istovremene primene snažnih CYP3A4 induktora sa aripiprazolom, dozu aripiprazola treba povećati. Kada se induktori CYP3A4 povlače iz kombinovane terapije, dozu aripiprazola treba smanjiti na preporučenu dozu (*videti odeljak 4.5*).

Način primene

Lek Trefero je namenjen za oralnu upotrebu.

Orodisperzibilnu tabletu staviti na jezik, gde će se ona brzo otopiti zahvaljujući pljuvački. Može se uzeti sa ili bez tečnosti. Intaktna orodisperzibilna tableta se teško može ukloniti iz usta. S obzirom da je orodisperzibilna tableta krhka, treba je uzeti odmah nakon otvaranja blistera. Pored toga, orodisperzibilna tableta se može rastvoriti u čaši vode, a dobijena suspenzija popiti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u *odeljku 6.1*.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tokom terapije antipsihoticima, za poboljšanje kliničkog stanja pacijenta može biti potrebno od nekoliko dana do nekoliko nedelja. Potreban je pažljiv nadzor pacijenata u tom periodu.

Suicidalno ponašanje

Pojava suicidalnog ponašanja je sastavni deo psihotičnih bolesti i poremećaja raspoloženja i u pojedinim slučajevima je prijavljena ubrzo nakon započinjanja terapije ili promene antipsihotičke terapije, uključujući i primenu aripiprazola (*videti odeljak 4.8*). U slučaju primene antipsihotičke terapije kod visokorizičnih pacijenata potreban je pažljivi nadzor pacijenata.

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim bolestima (infarkt miokarda ili ishemijske bolesti srca, srčana insuficijencija ili poremećaji sprovođenja u anamnezi), cerebrovaskularnim bolestima, stanjima sa predispozicijom za hipotenziju (dehidratacija, hipovolemija i lečenje antihipertenzivima) ili hipertenzijom, uključujući akcelerirajuću ili malignu hipertenziju.

Prilikom upotrebe antipsihotika bilo je slučajeva venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici lečeni antipsihoticima, često već imaju stečene faktore rizika za VTE, pre ili tokom lečenja aripiprazolom, moraju se utvrditi svi mogući faktori rizika za VTE i preduzeti preventivne mere.

Produženje QT intervala

U kliničkim studijama za aripiprazol, incidenca produženja QT intervala bila je uporediva sa onom uz placebo. Kao i prilikom primene drugih antipsihotika, aripiprazol s oprezom primenjivati kod pacijenata koji u porodičnoj anamnezi imaju produženje QT intervala (*videti odeljak 4.8*).

Tardivna diskinezija

U kliničkim studijama koje su trajale godinu dana ili kraće, tokom primene aripiprazola povremeno su prijavljivani slučajevi diskinezije koje su zahtevale hitno lečenje. Ukoliko se kod pacijenta tokom primene aripiprazola jave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti smanjenje doze ili obustavu terapije (*videti odeljak 4.8*). Ovi simptomi se mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida terapije.

Ostali ekstrapiramidalni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim studijama sa aripiprazolom su primećeni akatizija i parkinsonizam. Ukoliko se kod pacijenata na aripiprazolu jave drugi ekstrapiramidalni znaci, razmotriti smanjenje doze i pažljiv klinički nadzor.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno smrtonosni skup simptoma povezan sa primenom antipsihotičnih lekova. U kliničkim ispitivanjima zabeleženi su retki slučajevi NMS tokom lečenja aripiprazolom. Kliničke manifestacije NMS su hiperpireksija, rigiditet mišića, izmenjen mentalni status i znakovi nestabilnosti autonomnog nervnog sistema (nepravilan puls ili poremećaj krvnog pritiska, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znaci mogu biti povećane vrednosti kreatin fosfokinaze, mioglobinurija (rabdomioliza) i akutna bubrežna insuficijencija. Međutim, bilo je i slučajeva povećanih vrednosti kreatin fosfokinaze i rabdomiolize, koji nisu nužno povezani sa NMS. Ukoliko se kod pacijenta jave znaci i simptomi koji ukazuju na NMS ili pacijent ima povišenu telesnu temperaturu koja se ne može objasniti i nema dodatnih kliničkih manifestacija NMS, terapiju svim antipsihoticima, uključujući i aripiprazol treba prekinuti.

Konvulzije

U kliničkim ispitivanjima, povremeno je bilo prijavljenih slučajeva konvulzija tokom primene aripiprazola. Iz tog razloga, aripiprazol treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji u anamnezi imaju konvulzije ili stanja udružena sa konvulzijama (*videti odeljak 4.8*).

Stariji pacijenti sa psihozom koja je povezana sa demencijom

Povećana smrtnost

U tri placebo-kontrolisana ispitivanja (n=938; prosečna starost 82,4 godine; opseg: 56-99 godina) primene aripiprazola kod starijih pacijenata sa psihozom udruženom sa Alchajmerovom bolešću, pacijenti lečeni aripiprazolom su bili u povećanom riziku od smrti u poređenju sa pacijentima na placebo. Stopa smrtnosti kod pacijenata lečenih aripiprazolom je bila 3,5% u poređenju sa 1,7% koliko je bilo u placebo grupi. Iako su uzroci smrti bili različiti, većina smrtnih slučajeva je bila ili kardiovaskularne prirode (npr. srčana insuficijencija, iznenadna smrt) ili kao posledica infekcije (npr. pneumonija) (*videti odeljak 4.8*).

Cerebrovaskularna neželjena dejstva

U istim ispitivanjima, kod pacijenata su prijavljena cerebrovaskularna neželjena dejstva (npr. moždani udar, tranzitorni ishemijski atak) uključujući smrtno slučajevima (prosečna starost: 84 god; opseg: 78-88 godina). U ovim ispitivanjima ukupno 1,3% pacijenata lečenih aripiprazolom je prijavilo cerebrovaskularna neželjena dejstva u poređenju sa 0,6% pacijenata na placebo. Ova razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od ovih ispitivanja, sa fiksnim dozama, zabeležena je značajna povezanost primenjene doze i odgovora, za cerebrovaskularne neželjene reakcije kod pacijenata lečenih aripiprazolom (*videti odeljak 4.8*).

Aripiprazol nije indikovano za lečenje psihoza povezanih sa demencijom.

Hiperglikemija i diabetes mellitus

Kod pojedinih pacijenata lečenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol, prijavljena je hiperglikemija, u pojedinim slučajevima ekstremna i udružena sa ketoacidozom ili hiperosmolarnom komom ili smrću. Faktori rizika za pojavu ozbiljnih komplikacija mogu biti gojaznost i dijabetes u porodičnoj anamnezi. U kliničkim studijama sa aripiprazolom, nije bilo značajnih razlika u incidenci neželjenih dejstava povezanih sa hiperglikemijom (uključujući dijabetes) ili u izmenjenim laboratorijskim vrednostima glikemije, u poređenju sa placebom. Precizne procene rizika pojave neželjenih dejstava povezanih sa hiperglikemijom kod pacijenata lečenih aripiprazolom ili drugim atipičnim antipsihoticima nisu dostupne da bi se moglo uraditi direktno poređenje. Pacijente lečene bilo kojim antipsihotikom, uključujući i aripiprazol, treba pratiti zbog eventualne pojave znakova ili simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijente sa dijabetes melitusom ili sa faktorima rizika za pojavu dijabetesa treba pratiti zbog eventualnog pogoršanja kontrole glukoze.

Preosetljivost

Prilikom upotrebe aripiprazola se mogu javiti reakcije preosetljivosti sa simptomima alergije (*videti odeljak 4.8*).

Povećanje telesne mase

Povećanje telesne mase se često viđa kod pacijenata sa shizofrenijom i pacijenata sa bipolarnom manijom zbog postojanja pridruženih bolesti, upotrebe antipsihotika za koje se zna da dovode do povećavanja telesne mase i nezdravog načina života, i može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Povećanje telesne mase zabeleženo je nakon stavljanja leka u promet među pacijentima kojima je bio propisan aripiprazol. Povećanje telesne mase se obično javljalo kod pacijenata koji imaju značajne faktore rizika, kao što su dijabetes, poremećaj štitne žlezde ili adenom hipofize u anamnezi. U kliničkim ispitivanjima nije pokazano da aripiprazol dovodi do klinički značajnog povećanja telesne mase kod odraslih pacijenata (*videti odeljak 5.1*). U kliničkim studijama kod adolescenata sa bipolarnom manijom, pokazalo se da je primena aripiprazola povezana sa povećanjem telesne mase nakon 4 nedelje lečenja. Kod adolescenata sa bipolarnom manijom treba pratiti povećanje telesne mase. Ukoliko je povećanje mase klinički značajno, razmotriti smanjenje doze (*videti odeljak 4.8*).

Disfagija

Poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija povezani su sa primenom antipsihotičkih lekova, uključujući aripiprazol. Aripiprazol i druge antipsihotičke aktivne supstance treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa povećanim rizikom od aspiracione pneumonije.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole impulsa

Pacijenti mogu imati pojačane nagone, naročito za kockanjem, i nemogućnost kontrolisanja ovih nagona tokom uzimanja aripiprazola. Drugi zabeleženi nagoni, uključuju: pojačani seksualni nagon, kompulzivnu kupovinu, prejedanje ili kompulzivno jedenje i druga impulsivna i kompulzivna ponašanja. Važno je da lekari posebno pitaju pacijente ili njihove negovatelje o razvoju novih ili povećanju postojećih nagona za kockanjem, seksualnih nagona, kompulzivne kupovine, prejedanja ili kompulzivnog jedenja, ili drugih nagona tokom terapije aripiprazolom. Treba napomenuti da simptomi poremećaja kontrole impulsa mogu biti povezani sa osnovnim poremećajem; međutim, u nekim slučajevima, prijavljeno je da su nagoni prestali kada je doza smanjena ili je prekinuta primena leka. Poremećaji kontrole impulsa mogu naškoditi pacijentu i drugima ukoliko se ne prepoznaju. Treba razmotriti smanjenje doze ili obustavu terapije lekom ako pacijent razvije takve nagone tokom uzimanja aripiprazola (*videti odeljak 4.8*).

Pacijenti sa hiperkinetskim sindromom (engl. attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)

Uprkos velikoj učestalosti komorbiditeta bipolarnog poremećaja tip I i ADHD, veoma su ograničeni dostupni podaci o bezbednosti istovremene upotrebe aripiprazola i stimulanasa; iz tog razloga, potreban je poseban oprez kada se ovi lekovi daju istovremeno.

Padovi

Aripiprazol može uzrokovati somnolenciju, posturalnu hipotenziju, motornu i senzornu nestabilnost, koja može dovesti do pada. Potrebno je sa oprezom lečiti pacijente sa povećanim rizikom i razmotriti primenu manje početne doze (npr. kod starijih ili iznemoglih pacijenata) (*videti odeljak 4.2*).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Zbog svog antagonističkog dejstva na α_1 -adrenergičke receptore, aripiprazol ima potencijal da pojača dejstva pojedinih antihipertenziva.

Zbog primarnog uticaja aripiprazola na CNS potreban je poseban oprez ukoliko se koristi u kombinaciji sa alkoholom ili drugim lekovima koji deluju na CNS, a čije se neželjene reakcije preklapaju, kao što je sedacija (*videti odeljak 4.8*).

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

Potencijal drugih lekova da utiču na aripiprazol

Famotidin, antagonist H_2 -receptora, koji sprečava lučenje želudačne kiseline smanjuje stepen resorpcije aripiprazola ali se smatra da to nije od kliničkog značaja.

Aripiprazol se metabolizuje na više načina, preko CYP2D6 i CYP3A4, ali ne i preko CYP1A enzima. Iz tog razloga kod pušača nije potrebno prilagođavanje doze.

Hinidin i drugi CYP2D6 inhibitori

U kliničkim ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, snažni inhibitor CYP2D6 (hinidin) je povećao PIK aripiprazola za 107%, dok je C_{max} bio nepromenjen. PIK i C_{max} dehidro-aripiprazola, aktivnog metabolita, su smanjeni za 32% i 47%. Dozu aripiprazola treba smanjiti na otprilike polovinu od propisane doze u slučaju istovremene upotrebe sa hinidinom. Drugi snažni inhibitori CYP2D6, kao što su fluoksetin i paroksetin, može se očekivati da imaju sličan uticaj, pa je potrebno na sličan način i redukovati dozu.

Ketokonazol i drugi CYP3A4 inhibitori

U kliničkim ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, snažni inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povećavao je PIK i C_{max} aripiprazola za 63%, odnosno 37%. PIK i C_{max} dehidroaripiprazola su bili povećani za 77%, odnosno 43%. Kod CYP2D6 slabih metabolizera, istovremena upotreba snažnih inhibitora CYP3A4 može dovesti do povećanja koncentracija aripiprazola u plazmi u poređenju sa CYP2D6 snažnim metabolizerima. Kada se razmatra istovremena upotreba ketokonazola ili drugog snažnog CYP3A4 inhibitora sa aripiprazolom, potencijalna korist terapije treba da prevazilazi potencijalni rizik po pacijenta. Ukoliko se primenjuje ketokonazol istovremeno sa aripiprazolom, dozu aripiprazola treba smanjiti na približno polovinu propisane doze. Može se očekivati da drugi snažni inhibitori CYP3A4, kao što su itraconazol i inhibitori HIV proteaza, imaju sličan uticaj, pa je potrebno na sličan način i redukovati dozu (*videti odeljak 4.2*).

Nakon prekida terapije CYP2D6 ili CYP3A4 inhibitorima, dozu aripiprazola povećati na dozu pre započinjanja istovremene terapije.

Kada se istovremeno koriste slabi inhibitori CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram) sa aripiprazolom, može se očekivati umereni porast koncentracije aripiprazola u plazmi.

Karbamazepin i drugi CYP3A4 induktori

Nakon istovremene primene karbamazepina, snažnog induktora CYP3A4 i oralno primenjenog aripiprazola kod pacijenata sa shizofenijom ili shizoafektivnog poremećaja, geometrijska srednja vrednost aripiprazola C_{max} bila je 68%, a PIK 73% manja u poređenju sa onim kada je aripiprazol primenjivan sam u dozi od 30 mg. Slično tome, geometrijska srednja vrednost C_{max} i PIK dehidroaripiprazola nakon istovremene primene aripiprazola sa karbamazepinom bila je 69%, odnosno 71% manja od one nakon lečenja samo aripiprazolom. Dozu aripiprazola treba udvostručiti kada se istovremeno primenjuje sa karbamazepinom. Može se očekivati da drugi induktori CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenc, nevirapin i kantarion) imaju sličan uticaj, pa je potrebno na sličan način povećati dozu aripiprazola. Nakon prestanka terapije snažnim CYP3A4 induktorima, dozu aripiprazola treba smanjiti na preporučenu.

Valproat i litijum

Kada su valproat ili litijum primenjeni istovremeno sa aripiprazolom, nije bilo klinički značajnih promena u koncentracijama aripiprazola i zato nije potrebno prilagođavanje doze kada se valproat ili litijum primenjuju zajedno sa aripiprazolom.

Potencijal aripiprazola da utiče na druge lekove

U kliničkim studijama, doze aripiprazola od 10-30 mg/dan nisu imale značajan efekat na metabolizam supstrata CYP2D6 (dekstrometorfan/3-metoksimorfinski odnos), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (dekstrometorfan). Dodatno, aripiprazol i dehidroaripiprazol nisu pokazali da imaju potencijal da utiču na CYP1A2-posredovan metabolizam *in vitro*. Dakle, mala je verovatnoća da aripiprazol uzrokuje klinički značajne interakcije sa lekovima posredstvom ovih enzima.

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

Serotoninski sindrom

Kod pacijenata koji su uzimali aripiprazol prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Mogući znaci i simptomi ovog stanja se mogu javiti posebno u slučajevima istovremene upotrebe drugih serotonergičkih lekova, kao što su SSRI/SNRI ili lekova za koje se zna da povećavaju koncentracije aripiprazola (*videti odeljak 4.8*).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih ispitivanja o primeni aripiprazola kod trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije; međutim, nije utvrđena uzročno-posledična povezanost sa aripiprazolom. Ispitivanja na životinjama ne mogu da isključe moguću razvojnu toksičnost (*videti odeljak 5.3*). Pacijentkinje savetovati da obaveste lekara ukoliko zatrudne ili planiraju trudnoću u toku primene aripiprazola. Zbog nedovoljno bezbednosnih podataka kod ljudi i porasta zabrinutosti zbog rezultata u reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, ovaj lek ne bi trebalo koristiti u trudnoći osim u slučaju da očekivana korist jasno opravdava potencijalni rizik po fetus.

Novorođenčad, čije su majke u toku trećeg trimestra trudnoće koristile antipsihotike (uključujući i aripiprazol), su u riziku od pojave neželjenih dejstava uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili apstinencijalne simptome koji mogu varirati po težini i trajanju. Zabeleženi su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Iz tog razloga je potreban pažljiv nadzor novorođenčadi (*videti odeljak 4.8*).

Dojenje

Aripiprazol/metaboliti se izlučuje u majčino mleko. Mora se doneti odluka da li prekinuti dojenje ili da li prekinuti/suzdržati se od terapije aripiprazolom uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist od terapije za majku.

Plodnost

Aripiprazol ne smanjuje plodnost na osnovu podataka ispitivanja reproduktivne toksičnosti

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Aripiprazol ima neznatan do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama, usled potencijalnih efekata na nervni sistem ili vid, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid, diplopija (*videti odeljak 4.8*).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva u placebo kontrolisanim studijama su bile akatizija i nauzeja, od kojih se svako javlja kod više od 3% pacijenata lečenih oralnim aripiprazolom.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Incidenca neželjenih reakcija na lek povezanih sa terapijom aripiprazola nalazi se u sledećoj tabeli. U tabeli se nalaze neželjene reakcije na lek zabeležene tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja.

Neželjena dejstva su rangirana prema sistemima organa i učestalosti javljanja i mogu biti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene po opadajućem stepenu ozbiljnosti. Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih tokom upotrebe nakon stavljanja leka u promet ne može se utvrditi jer potiču iz spontaniz izveštaja. Zbog toga se učestalost ovih neželjenih događaja kvalifikuje kao „nepoznata“.

	Često	Povremeno	Nepoznata učestalost
Poremećaj krvi i limfnog sistema			Leukopenija, Neutropenija, Trombocitopenija
Poremećaj imunskog sistema			Alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući oticanje jezika tj.edem jezika, edem lica, alergijski pruritus ili urtikariju)
Endokrini poremećaji		Hiperprolaktinemija	Dijabetesna hiperosmolarna koma Dijabetesna ketoacidoza
Poremećaj metabolizma i ishrane	Dijabetes melitus	Hiperglikemija	Hiponatremija Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija Anksioznost Nemir	Depresija Hiperseksualnost	Pokušaj suicida, Suicidalne ideje i samoubistvo (<i>videti odeljak 4.4</i>) Patološko kockanje, Poremećaji kontrole impulsa, Opsesivno prejedanje, Kompulzivna kupovina, Poriomanija, Agresivno ponašanje, Agitacija, Nervoza
Poremećaji nervnog sistema	Akatizija, Ekstrapiramidalni poremećaji, Tremor, Glavobolja, Sedacija, Somnolencija, Vrtoglavica	Tardivna diskinezija Distonija	Neuroleptički maligni sindrom, Grand mal konvulzije, Serotoninski sindrom, Poremećaj govora
Poremećaji oka	Zamagljen vid	Diplopija Fotofobija	Okulogirna kriza
Kardiološki poremećaji		Tahikardija	Neobjašnjiva iznenadna smrt, <i>Torsades de pointes</i> , Ventrikularne aritmije, Srčani zastoj, Bradikardija
Vaskularni		Ortostatska	Venska tromboembolija (uključujući

poremećaji		hipotenzija	pulmonalni embolizam i duboku vensku trombozu), Hipertenzija, Sinkopa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Štucanje	Aspiraciona pneumonija, Laringospazam, Orofaringealni spazam
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija, Dispepsija, Nauzeja, Hipersekrecija pljuvačke, Povraćanje		Pankreatitis, Disfagija, Dijareja, Abdominalna nelagodnost, Nelagodnost u želucu
Hepatobilijarni poremećaji			Insuficijencija jetre, Hepatitis, Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip, Fotosenzitivne reakcije, Alopecija, Hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Rabdomioliza, Mijalgija, Ukočenost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Urinarna inkontinencija, Urinarna retencija
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja			Sindrom obustave leka kod novorođenčadi (apstinencijalni sindrom) (<i>videti odeljak 4.6</i>)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Prijapizam
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor		Poremećaj regulacije temperature (npr. hipotermija, pireksija), bol u grudima, periferni edem
Ispitivanja			Smanjenje telesne mase, Povećanje telesne mase, Povećane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST), Povećane vrednosti gama-glutamil transferaze (GGT), Povećane vrednosti alkalne fosfataze, Produženi QT interval, Povećane koncentracije glukoze u krvi, Povećanje vrednosti glikoliziranog hemoglobina, Fluktuacije koncentracije glukoze u krvi, Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze

Opis odabranih neželjenih reakcija

Odrasli

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

Shizofrenija: u dugoročnom 52-nedeljnom kontrolisanom ispitivanju, pacijenti lečeni aripiprazolom su imali ukupnu manju učestalost (25,8%) pojave EPS-a, uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u poređenju sa pacijentima lečenim haloperidolom (57,3%). U dugoročnom 26-nedeljnom placebo-kontrolisanom ispitivanju, incidenca EPS-a je bila 19% kod aripiprazolom lečenih pacijenata i 13,1% kod pacijenata na placebo. U drugom dugoročnom 26-nedeljnom kontrolisanom ispitivanju, učestalost EPS-a je bila 14,8% kod aripiprazolom lečenih pacijenata u poređenju sa 15,1% kod olanzapinom lečenih pacijenata.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tip I: u 12-nedeljnom kontrolisanom ispitivanju, incidenca EPS-a je bila 23,5% kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 53,3% haloperidolom lečenih pacijenata. U drugom 12-nedeljnom ispitivanju, incidenca EPS- je bila 26,6% kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 17,6% kod onih lečenih litijumom. U dugoročnoj 26-nedeljnoj fazi održavanja placebo-kontrolisanog ispitivanja incidenca EPS je bila 18, 2% kod aripiprazolom lečenih pacijenata i 15,7% kod placebo lečenih pacijenata.

Akatizija

U placebo-kontrolisanim ispitivanjima, incidenca akatizije kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem je bila 12,1% kod pacijenata lečenih aripiprazolom i 3,2% kod pacijenata na placebo. Kod pacijenata sa shizofrenijom incidenca akatizije je bila 6,2% kod primene aripiprazola i 3,0% kod placeba.

Distonija

Efekat klase- simptomi distonije, produženih abnormalnih kontrakcija mišićnih grupa, mogu se javiti kod osetljivih osoba tokom prvih nekoliko dana lečenja. Simptomi distonije uključuju: spazam mišića vrata, ponekad napreduje do stezanja u grlu, otežanog gutanja, otežanog disanja, i/ili protruzije jezika. Dok se ovi simptomi mogu javiti i pri malim dozama, češće i u težem obliku se javljaju pri primeni većih doza antipsihotika prve generacije. Povećan rizik od nastanka akutne distonije je primećen kod muškaraca i mlađih starosnih grupa.

Prolaktin

U kliničkim ispitivanjima za odobrene indikacije, ali nakon stavljanja leka u promet, prilikom upotrebe aripiprazola su primećene i povećane i smanjene vrednosti prolaktina u poređenju sa početnim vrednostima (*videti odeljak 5.1*).

Laboratorijska ispitivanja

Poređenja aripiprazola i placeba nisu ukazala na klinički značajne razlike u odnosu pacijenata koji su imali potencijalno klinički značajne promene u rezultatima rutinskih laboratorijskih testova i vrednostima lipidnih parametara (*videti odeljak 5.1*). Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze (engl. *Creatine Phosphokinaze*, CPK), koje su uglavnom prolazne i asimptomatske, su primećene kod 3,5% aripiprazolom lečenih pacijenata u poređenju sa 2,0% pacijenata na placebo.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata uzrasta od 15 godina i starijih

U kratkotrajnom placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 302 adolescenta (uzrasta 13-17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta neželjenih dejstava su bili slični onima kod odraslih, izuzev sledećih neželjenih dejstava koja su se češće javljala kod adolescenata lečenih aripiprazolom u poređenju sa odraslima lečenim aripiprazolom (i češće nego na placebo):

Somnolencija/sedacija i ekstrapiramidalni poremećaj koji su se javljali veoma često ($\geq 1/10$) i suva usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija koji su se javljali često ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Bezbednosni profil u 26 nedelja dugom otvorenom produženom ispitivanju je bio sličan onom primećenom u kratkotrajnoj placebo-kontrolisanoj studiji.

Sigurnosni profil dugotrajnog, dvostruko slepog, placebo-kontrolisanog ispitivanja je takođe bio sličan, osim sledećih reakcija koje su bile zabeležene češće nego kod pedijatrijskih pacijenata koji su uzimali placebo: smanjenje telesne mase, povećanje koncentracije insulina u krvi, aritmija i leukopenija prijavljeni su često ($\geq 1/100$, $<1/10$).

U okviru grupe adolescentne populacije sa shizofrenijom (uzrasta 13 do 17 godina) koja je bila izložena aripiprazolu u trajanju do 2 godine, incidenca smanjenih vrednosti serumskog prolaktina kod žena (<3 nanograma/mL) i muškaraca (<2 nanograma/mL) je bila 29,5%, odnosno 48,3%. U okviru grupe adolescentne populacije sa shizofrenijom (13-17 godina) koja je bila izložena dozama od 5 mg do 30 mg aripiprazola u trajanju do 72 meseca, incidenca smanjene vrednosti serumskog prolaktina kod žena (<3 nanograma/mL) i muškaraca (<2 nanograma/mL) je bila 25,6%, odnosno 45,0%.

U dva dugoročna ispitivanja adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom i bipolarnim pacijentima lečenim aripiprazolom, incidencija niskih nivoa prolaktina u serumu kod žena (<3 ng / mL) i muškaraca (<2 ng / mL) bila je 37,0%, odnosno 59,4%.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tip I kod adolescenata uzrasta od 13 godina i starijih

Učestalost i vrsta neželjenih dejstava kod adolescenata sa bipolarnim poremećajem tipa I su bile slične onima kod odraslih izuzev sledećih: veoma česta ($\geq 1/10$) somnolencija (23,0%), ekstrapiramidalni poremećaj (18,4%), akatizija (16,0%); i umor (11,8%); i česta ($\geq 1/100$, $<1/10$) bol u gornjem delu abdomena, ubrzan rad srca, povećanje telesne mase, pojačan apetit, mišićni trzaji i diskinezija.

Sledeća neželjena dejstva mogu biti dozno zavisna: ekstrapiramidalni poremećaj (incidence su bile kod primene doze od 10 mg 9,1%, kod doze od 30 mg 28,8%, kod placeba 1,7%); i akatizija (incidence su bile kod primene doze od 10 mg 12,1%, kod doze od 30 mg 20,3% i kod placeba 1,7%).

Prosečne promene u telesnoj masi kod adolescenata sa bipolarnim poremećajem tip I lečenih aripiprazolom u 12-oj i 30-oj nedelji su bile 2,4 kg i 5,8 kg, a kod placeba 0,2 kg, odnosno 2,3 kg.

Kod pedijatrijske populacije somnolencija i umor su primećeni češće kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem u poređenju sa pacijentima sa shizofrenijom.

Kod pedijatrijske populacije sa bipolarnim poremećajem (uzrasta od 10 do 17 godina) koja je bila izložena leku u trajanju do 30 nedelja, incidenca smanjene vrednosti serumskog prolaktina kod žena (<3 nanograma/mL) i muškaraca (<2 nanograma /mL) je bila 28,0%, odnosno 53,3%.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole impulsa

Patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivna kupovina, prejedanje ili kompulzivno jedenje se mogu desiti kod pacijenata koji su na terapiji aripiprazolom (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom iskustvu, bilo je slučajnog ili namernog akutnog predoziranja samo aripiprazolom kod odraslih u dozama procenjenim do 1260 mg, bez smrtnih slučajeva. Potencijalno medicinski važni znaci i simptomi su uključivali letargiju, povišeni krvni pritisak, somnolenciju, tahikardiju, nauzeju, povraćanje i dijareju. Dodatno, kod dece je bilo slučajnog predoziranja samo aripiprazolom u dozi do 195 mg, bez smrtnih slučajeva. Potencijalno medicinski ozbiljni znaci i simptomi su uključivali somnolenciju, prolazni gubitak svesti i ekstrapiramidalne simptome.

Terapija predoziranja

Terapija predoziranja treba da se usmeri na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti disajnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju i terapiju simptoma. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost da se radi o predoziranju većim brojem lekova. Iz tog razloga odmah započeti kardiovaskularni monitoring, koji treba da uključi kontinuirano elektrokardiografsko praćenje zbog moguće pojave aritmija. U slučaju potvrđenog predoziranja ili sumnje na predoziranje aripiprazolom potreban je pažljiv medicinski nadzor i praćenje pacijenta sve do njegovog oporavka.

Aktivni ugalj (50 g) uzet sat vremena nakon aripiprazola, smanjuje C_{max} za oko 41%, a PIK za oko 51%, što sugeriše na to da aktivni ugalj može biti od koristi u lečenju predoziranja.

Hemodijaliza

Iako nema informacija o efektu hemodijalize u lečenju predoziranja aripiprazolom, mala je verovatnoća da bi hemodijaliza bila od koristi u terapiji predoziranja, jer se aripiprazol u velikoj meri vezuje za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici; ostali antipsihotici

ATC šifra: N05AX12

Mehanizam dejstva

Predloženo je tumačenje da je efikasnost u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tip I posredovana kombinacijom parcijalnog agonističkog dejstva na dopaminske D_2 i serotonininske $5HT_{1A}$ receptore i antagonističkog dejstva na serotonininske $5HT_{2A}$ receptore. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva na životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao veliki afinitet vezivanja za dopaminske D_2 i D_3 , serotonininske $5HT_{1A}$ i $5HT_{2A}$ receptore i umereni afinitet za dopaminske D_4 , serotonininske $5HT_{2C}$ i $5HT_7$, alfa-1 adrenergičke i histaminske H_1 receptore. Aripiprazol je takođe pokazao umereni afinitet za mesto ponovnog preuzimanja serotonina i zanemarljiv afinitet za muskarinske receptore. Interakcije sa receptorima koji nisu dopaminskog i serotonininskog podtipa mogu objasniti neke od kliničkih efekata aripiprazola.

Doze aripiprazola u opsegu od 0,5 mg do 30 mg primenjene jednom dnevno kod zdravih ispitanika u trajanju od dve nedelje dovele su do dozno-zavisne redukcije u vezivanju ^{11}C -rakloprida, liganda D_2/D_3 receptora u *nucleus caudatus*-u i *putamen*-u što je detektovano pozitronskom emisijom tomografijom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Shizofrenija

U tri kratkotrajna (4 do 6 nedelja) placebo-kontrolisana ispitivanja koja su uključivala 1228 odraslih pacijenata sa shizofrenijom sa pozitivnim ili negativnim simptomima, primena aripiprazola je bila udružena sa statistički značajnim poboljšanjem psihotičnih simptoma u poređenju sa placebom.

Aripiprazol je efektivan u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane terapije kod odraslih pacijenata koji su dobro reagovali na započinjanje terapije. U haloperidolom-kontrolisanoj studiji, odnos pacijenata kod kojih se održavao dobar odgovor na terapiju u periodu od 52 nedelje bio je sličan kod obe grupe (kod grupe na terapiji aripiprazolom 77%, a kod grupe lečene haloperidolom 73%). Ukupna stopa završetka studije bila je značajno veća kod pacijenata lečenih aripiprazolom (43%), nego haloperidolom (30%). Stvarni rezultati u skalama za ocenjivanje korišćeni kao sekundarni parametar efikasnosti, uključujući PANSS i *Montgomery-Asberg* skale za depresiju su pokazali značajno poboljšanje u poređenju sa haloperidolom.

U 26-nedeljnom, placebo-kontrolisanom ispitivanju kod odraslih stabilizovanih pacijenata sa hroničnom shizofrenijom, u grupi lečenoj aripiprazolom je bilo značajno veće smanjenje stope relapsa od 34%, u poređenju sa 57% u grupi na placebo.

Povećanje telesne mase

U kliničkim ispitivanjima nije pokazano da aripiprazol indukuje klinički značajno povećanje telesne mase. U 26-nedeljnom, olanzapin-kontrolisanom, duplo-slepom, multinacionalnom ispitivanju koje je uključivalo 314 odraslih pacijenata sa shizofrenijom i gde je primarni parametar praćenja bilo povećanje telesne mase, značajno manje pacijenata na aripiprazolu (N=18, ili 13% procenjenih pacijenata) u poređenju sa olanzapinom (N=45, ili 33% procenjenih pacijenata) je imalo za najmanje 7% povećanje telesne mase u poređenju sa masom na početku ispitivanja (npr. povećanje mase za najmanje 5,6 kg na početnu masu od približno 80 kg).

Lipidni parametri

U zbirnim analizama lipidnih parametara iz placebo-kontrolisanih kliničkih studija rađenih sa odraslima, nije pokazano da aripiprazol indukuje klinički značajne promene u nivoima ukupnog holesterola, triglicerida, HDL i LDL.

Prolaktin

Vrednost prolaktina procenjena je u svim ispitivanjima kod svih doza aripiprazola (n= 28,242). Učestalost hiperprolaktinemije ili povećanja vrednosti serumskog prolaktina kod pacijenata lečenih aripiprazolom (0,3%) bila je slična onoj kod pacijenata u placebo grupi (0,2%). Za pacijente koji su primali aripiprazol, medijana vremena do početka je bila 42 dana, a prosečno trajanje je bilo 34 dana.

Učestalost hipoprolaktinemije ili smanjenja serumskog prolaktina kod pacijenata lečenih aripiprazolom bila je 0,4%, u poređenju sa 0,02% pacijenata lečenih placebo. Za pacijente koji primaju aripiprazol, medijana vremena do početka bilo je 30 dana, a prosečno vreme trajanja bilo je 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tip I

U dve tronedeljne, dozno fleksibilne, placebo-kontrolisane studije monoterapije kod pacijenata sa maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je pokazao bolju efikasnost u poređenju sa placebo u smanjenju maničnih simptoma u periodu od tri nedelje. Ova ispitivanja su uključivala pacijente sa ili bez psihotičnih karakteristika i sa i bez brzih ciklusa.

U jednom tronedeljnom, placebo-kontrolisanom, ispitivanju monoterapije sa fiksnim dozama kod pacijenata sa maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, aripiprazol nije pokazao bolju efikasnost od placeba.

U dva 12 nedelja duga, placebo i aktivno kontrolisana ispitivanja monoterapije kod pacijenata sa maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, sa ili bez psihotičnih karakteristika, aripiprazol se pokazao bolji u poređenju sa placebo u trećoj nedelji a održavanje efekta u dvanaestoj nedelji je bilo uporedivo sa litijumom i haloperidolom. Aripiprazol je takođe pokazao uporediv odnos pacijenata u remisiji maničnih simptoma kao i litijim i haloperidol u dvanaestoj nedelji.

U šestonedeljnom, placebo-kontrolisanom ispitivanju koje je uključivalo pacijente sa maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, sa ili bez psihotičnih karakteristika, koji delimično nisu

reagovali na monoterapiju litijumom ili valproatom tokom dve nedelje, a koji su bili u terapijskim nivoima u serumu, uvođenje aripiprazola kao dodatne terapije je dovelo do bolje efikasnosti u smanjenju simptoma manije u poređenju sa monoterapijom litijumom ili valproatom.

U 26 nedelja dugom, placebo-kontrolisanom ispitivanju, nakon čega je sledilo produženo praćenje u trajanju od 74 nedelje, kod maničnih pacijenata koji su postigli remisiju sa aripiprazolom u toku stabilizacione faze pre randomizacije, aripiprazol se pokazao superiorniji od placeba u sprečavanju ponovne pojave bipolarnog poremećaja, pre svega u prevenciji manije, ali se nije pokazao efikasniji od placeba u sprečavanju ponovne pojave depresije.

U 52 nedelje dugoj, placebo-kontrolisanoj studiji, kod pacijenata sa trenutno maničnim ili mešovitim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, koji su postigli održivu remisiju (*Y-MRS* i *MADRS* ukupni skorovi ≤ 12) sa aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao dodatnom terapijom litijumu ili valproatu tokom 12 uzastopnih nedelja, dodatak aripiprazola se pokazao superiorniji u poređenju sa placebom sa 46% smanjenim rizikom (*hazard ratio* 0,54) u prevenciji ponovne pojave bipolarnog poremećaja i 65% smanjenim rizikom (*hazard ratio* 0,35) u prevenciji rekurencije manije, ali nije pokazao superiornost u odnosu na placebo u prevenciji depresije. Dodati aripiprazol se pokazao superiorniji u poređenju sa placebom i kod merenja sekundarnog parametra praćenja, globalnog kliničkog utiska težine bolesti (manija) prema CGI-BP skali težine bolesti (*engl. Clinical Global Impression – Bipolar version CGI-BP Severity of Illness score*).

U ovom otvorenom ispitivanju, pacijenti su bili raspoređeni u grupu lečenu monoterapijom litijumom ili valproatom u cilju utvrđivanja delimičnog razloga izostanka odgovora na terapiju. Pacijenti su bili stabilizovani najmanje 12 uzastopnih nedelja kombinacijom aripiprazola i istog stabilizatora raspoloženja. Stabilizovani pacijenti su zatim bili randomizirani tako da nastave lečenje sa istim stabilizatorom raspoloženja i duplo-slepo sa aripiprazolom ili placebom. Procenjujane su 4 podgrupe stabilizatora raspoloženja u fazi randomizacije: aripiprazol+litijum; aripiprazol+valproat; placebo+litijum; placebo+valproat.

Po Kaplan-Meier-u procene rekurencije bilo koje epizode poremećaja raspoloženja za dodatne grupe su bile 16% kod aripiprazola+litijum i 18% kod aripiprazola+valproat u poređenju sa 45% kod placeba+litijum i 19% kod placeba+valproat.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija kod adolescenata

U 6-nedeljnom placebo-kontrolisanom ispitivanju koje je uključivalo 302 adolescenata sa shizofrenijom (uzrasta 13-17 godina) sa pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio udružen sa statistički značajnim poboljšanjem psihotičnih simptoma u poređenju sa placebom.

U subanalizi adolescenata uzrasta 15-17 godina, koja je predstavljala 74% od ukupno uključene populacije, održavanje efekta je primećeno u 26-nedeljnom otvorenom produženom ispitivanju.

U randomizovanom, dvostruko slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 60 do 89 nedelja ($n = 146$; uzrasta od 13 do 17 godina) kod adolescenata sa shizofrenijom postojala je statistički značajna razlika u brzini relapsa psihotičnih simptoma između aripiprazol (19,39%) i placebo (37,50%) grupa. Procena *hazard ratio* (HR) bila je 0,461 (95% interval pouzdanosti, 0,242 do 0,879) u celoj populaciji. U podgrupi analiza procena HR bila je 0,495 za ispitanike uzrasta od 13 do 14 godina u poređenju sa 0,454 za ispitanike uzrasta od 15 do 17 godina. Međutim, procena HR za mlađu (uzrasta od 13 do 14 godina) grupu nije bila precizna, što je odražavalo manji broj ispitanika u toj grupi (aripiprazol, $n = 29$; placebo, $n = 12$), i interval pouzdanosti za ovu procenu (u rasponu od 0,151 do 1,628) nije dozvoljavao zaključke o efektu lečenja. Suprotno tome, interval pouzdanosti za HR u starijoj subgrupi (aripiprazol, $n=69$; placebo, $n=36$) bio je 0,242 do 0,879, pa se stoga efekat lečenja mogao zaključiti kod starijih pacijenata.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tip I kod dece i adolescenata

Aripiprazol je proučavan u 30-nedeljnom placebo-kontrolisanom ispitivanju koje je uključivalo 296 dece i adolescenata (uzrasta 10-17 godina), koji su ispunjavali DSM-IV kriterijum bipolarnog poremećaja tip I (*engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) sa maničnim ili mešovitim epizodama sa ili bez

psihotičnih karakteristika i koji su na početku imali skor prema Jangoovoj skali za procenu manije (*Y-MRS*) ≥ 20 . Među pacijentima koji su bili uključeni u analizu primarne efikasnosti, 139 pacijenata je imalo prateću dijagnozu ADHD.

Aripiprazol je bio superiorniji od placeba u promeni ukupnog *Y-MRS* skora u četvrtoj i dvanaestoj nedelji u poređenju sa početnim. U *post-hoc* analizi, poboljšanje u odnosu na placebo je bilo izraženije kod pacijenata sa pridruženim ADHD, u poređenju sa grupom koja nije imala ADHD, gde nije bilo razlike u odnosu na placebo. Nije potvrđena prevencija rekurencije.

Najčešća neželjena dejstva koja su se javljala kod pacijenata koji su koristili aripiprazol u dozi od 30 mg su bila: ekstrapiramidalni poremećaji (28,3%), somnolencija (27,3%), glavobolja (23,2%) i mučnina (14,1%). Povećanje telesne mase za 30 nedelja terapije u proseku je bilo 2,9 kg u poređenju sa 0,98 kg kod pacijenata na placebo.

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

Efikasnost aripiprazola je proučavana kod pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina u dva osmonedeljna, placebo-kontrolisana ispitivanja [jedno sa primenom fleksibilne doze (2-15 mg/dan) i drugo sa primenom fiksne doze (5,10 ili 15 mg/dan)] i u jednom 52-nedeljnom otvorenom ispitivanju. U ovim ispitivanjima doziranje je započinjano sa 2 mg/dan, povećavano na 5 mg/dan nakon jedne nedelje i potom povećavano za 5 mg/dan nedeljno do postizanja ciljane doze. Preko 75% pacijenata je bilo mlađe od 13 godina. Aripiprazol se pokazao statistički značajno efikasnijim u poređenju sa placebo mereno na ABC skali iritabilnosti (engl. *Aberrant Behavior Checklist Irritability subscale*). Ipak, klinički značaj ovih nalaza nije utvrđen. Bezbednosni profil je uključivao porast telesne mase i promene vrednosti prolaktina. Trajanje dugoročne bezbednosne studije je bilo ograničeno na 52 nedelje. U objedinjenim ispitivanjima, incidenca smanjenih vrednosti serumskog prolaktina kod žena (<3 nanograma/mL) i muškaraca (<2 nanograma/mL) kod aripiprazolom lečenih pacijenata je bila 27/46 (58,7%), odnosno 258/298 (86,6%). U placebo-kontrolisanim ispitivanjima, povećanje telesne mase u proseku je bilo 0,4 kg kod pacijenata na placebo i 1,6 kg kod pacijenata lečenih aripiprazolom.

Aripiprazol je takođe proučavan u placebo-kontrolisanom, dugotrajnom ispitivanju održavanja. Nakon stabilizacije stanja pacijenata primenom aripiprazola (2-15 mg/dan) tokom 13-26 nedelja, pacijenti sa adekvatnim odgovorom su ili održavani na terapiji aripiprazolom ili prebačeni na terapiju placebo u narednom periodu od 16 nedelja. Po *Kepler-Meier*-u stope relapsa u 16. nedelji su bile 35% na aripiprazolu i 52% na placebo; HR relapsa u periodu od 16 nedelja (aripiprazol/placebo) je bio 0,57 (razlika nije od statističkog značaja). Prosečno povećanje telesne mase u periodu stabilizacione faze (do najviše 26 nedelja) pacijenata na aripiprazolu je bilo 3,2 kg sa kasnijim prosečnim povećanjem od 2,2 kg na aripiprazolu u poređenju sa 0,6 kg na placebo primećenim u drugoj fazi (16 nedelja) studije. Ekstrapiramidalni simptomi su uglavnom prijavljeni u toku stabilizacione faze kod 17% pacijenata, a tremor kod 6,5%.

Tikovi udruženi sa Tourette-ovim poremećajem kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.2)

Efikasnost aripiprazola je ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata sa *Tourette*-ovim poremećajem (aripiprazol: $n=99$, placebo: $n=44$) u randomizovanom, duplo-slepom, placebo kontrolisanom, 8-nedeljnom ispitivanju u kojem su korišćene fiksne doze u zavisnosti od telesne mase u opsegu od 5-20 mg/dan sa početnom dozom od 2 mg. Pacijenti su bili uzrasta 7-17 godina i na početku su imali prosečno 30 bodova za zbir tikova na *Yale* globalnoj skali težine tikova (engl. *Total Tic score on the Yale Global Tic Severity Scale*, TTS-YGTSS). Aripiprazol je do 8. nedelje pokazao poboljšanje TTS-YGTSS sa početnih vrednosti za 13,35 za grupu koja je dobijala malu dozu (5 mg i 10 mg) i 16,94 za grupu koja je dobijala veću dozu (10 mg ili 20 mg) u poređenju sa poboljšanjem za 7,09 u placebo grupi.

Efikasnost aripiprazola kod pedijatrijskih pacijenata sa *Tourette*-ovim sindromom (aripiprazol: $n=32$, placebo: $n=29$) je takođe procenjivana u opsegu doza od 2 mg/dan do 20 mg/dan i sa početnom dozom od 2 mg, u 10-nedeljnom, randomizovanom, duplo slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju sprovedenom u Južnoj Koreji. Pacijenti su bili uzrasta 6-18 godina i na početku su imali prosečnu vrednost 29 na skali TTS-YGTSS. Grupa na aripiprazolu je u 10-oj nedelji pokazala poboljšanje u vrednostima TTS-YGTSS, u poređenju sa početnim vrednostima za 14,97, a u grupi na placebo za 9,62.

S obzirom na veličinu terapijskog učinka u odnosu na veliki učinak placeba i nejasne učinke u pogledu psihosocijalnog funkcionisanja, u ova dva kratkotrajna ispitivanja nije ustanovljena klinička važnost pronađene efikasnosti. Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj efikasnosti i bezbednosti aripiprazola u ovom fluktuirajućem poremećaju.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Abilify koji sadrži aripiprazol u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja (videti odeljak 4.2. za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Aripiprazol se dobro resorbuje, maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 3-5 sati nakon uzimanja leka. Aripiprazol podleže minimalnom presistemskom metabolizmu. Apsolutna oralna bioraspoloživost iz tableta je 87%. Obrok sa velikim sadržajem masti nema uticaj na farmakokinetiku aripiprazola.

Distribucija

Aripiprazol se u široko distribuira po celom telu, uz prividni volumen distribucije od 4,9 L/kg, ukazujući na izrazitu ekstravaskularnu distribuciju. U terapijskim koncentracijama, aripiprazol i dehidroaripiprazol su više od 99% vezani za serumske proteine, pre svega za albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se u velikoj meri metaboliše u jetri pre svega preko tri puta biotransformacije: dehidrogenacija, hidroksilacija i N-dealkilacija. Na osnovu *in vitro* studija CYP3A4 i CYP2D6 enzimi su odgovorni za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, a enzim CYP3A4 za njegovu N-dealkilaciju. Aripiprazol je glavni oblik leka u sistemske cirkulaciji. U ravnotežnom stanju, dehidroaripiprazol, aktivni metabolit, predstavlja oko 40% PIK-a aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Srednja poluvremena eliminacije aripiprazola su oko 75 sati kod ekstenzivnih metabolizera CYP2D6 i približno 146 sati kod slabih metabolizera CYP2D6.

Ukupni klirens aripiprazola je 0,7 mL/min/kg, uglavnom preko jetre.

Nakon primene jedne oralne doze [¹⁴C]-obeleženog aripiprazola, približno 27% primenjene radioaktivnosti je otkriveno u urinu i oko 60% u fecesu. Manje od 1% nepromenjenog aripiprazola je otkriveno u urinu, a oko 18% nepromenjenog aripiprazola u fecesu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika aripiprazola i dehidroaripiprazola kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina je bila slična onima kod odraslih pacijenata nakon korekcije razlika u telesnoj masi.

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Starije osobe

Nema razlika u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih i mlađih odraslih ispitanika, niti je uočen uticaj godina u populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod pacijenata koji boluju od shizofrenije.

Pol

Nema razlika u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ženskih i muških ispitanika, niti je uočen uticaj pola u populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod pacijenata koji boluju od shizofrenije.

Pušenje

Populaciona farmakokinetika nije otkrila klinički značajne efekte pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

Rasa

Populaciona farmakokinetika nije otkrila klinički značajne razlike u zavisnosti od rase na farmakokinetiku aripiprazola.

Oštećena funkcija bubrega

Utvrđeno je da su farmakokinetičke karakteristike aripiprazola i dehidroaripiprazola bile slične kod pacijenata sa teškim bubrežnim oboljenjima i mlađih zdravih osoba.

Oštećena funkcija jetre

Studija gde je primenjena jedna doza leka kod osoba sa različitim stepenom ciroze jetre (*Child-Pugh klase A, B i C*) nije otkrila značajan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidroaripiprazola, ali je studija uključivala samo 3 pacijenta sa C klasom ciroze jetre, što nije dovoljno da bi se doneo zaključak o njihovom metaboličkom kapacitetu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci nisu otkrili poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Toksikološki značajni efekti su primećeni samo pri dozama ili izloženosti leku koje su bile značajno veće od maksimalne doze ili izloženosti kod ljudi, ukazujući da su ovi efekti ograničeni ili bez značaja na kliničku upotrebu. Uključivali su: dozno-zavisnu adrenokortikalnu toksičnost (akumulacija lipofuscin pigmenta i/ili gubitak parenhimalnih ćelija) kod pacova nakon 104 nedelje pri primeni doza od 20 do 60 mg/kg/dan (3-10 puta veće od prosečne vrednosti PIK u stanju ravnoteže prilikom primene maksimalne preporučene doze kod ljudi) i povećana učestalost adrenokortikalnog karcinoma i kombinovanog adrenokortikalnog adenoma/karcinoma kod ženki pacova pri dozi od 60 mg/kg/dan (10 puta veće od prosečne vrednosti PIK u stanju ravnoteže prilikom primene maksimalne preporučene doze kod ljudi). Najviša izloženost aripiprazolu koja nije izazivala tumor kod ženki pacova je bila 7 puta veća od izloženosti ljudi pri primeni preporučene doze.

Dodatni nalaz je bila holestijaza kao posledica taloženja sulfatnih konjugata hidroksi metabolita aripiprazola u žučnoj kesi majmuna nakon primene više oralnih doza od 25 do 125 mg/kg/dan (1 do 3 puta veće od vrednosti PIK u stanju ravnoteže prilikom primene maksimalne preporučene kliničke doze ili 16 do 81 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi računato na mg/m²). Ipak, koncentracije sulfatnih konjugata hidroksi aripiprazola u žuči kod ljudi, i pri najvećoj preporučenoj dozi, 30 mg/dan, nisu bile više od 6% od koncentracija nađenih u žuči majmuna u 39-nedeljnoj studiji i bile su znatno ispod (6%) svojih granica u *in vitro* rastvorljivosti.

U studijama ponovljenih doziranja kod mladih pacova i pasa, toksični profil aripiprazola je bio uporediv sa onim primećenim kod odraslih životinja i nije bilo dokaza o njegovoj neurotoksičnosti ili štetnom uticaju na razvoj.

Na osnovu rezultata kompletnog obima standardnih genotoksičnih testova, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije imao štetan uticaj na plodnost u reproduktivnim studijama toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući dozno-zavisnu usporenu fetalnu osifikaciju i mogući teratogeni potencijal, su primećeni kod pacova pri primeni doza koje su dovodile do subterapijske izloženosti leku (na osnovu PIK-a) i kod kunića u dozama koje su dovele do izloženosti 3 i 11 puta većoj od srednje vrednosti PIK-a u stanju ravnoteže pri maksimalno preporučenoj kliničkoj dozi. Toksičnost kod majki se javljala pri primeni doza sličnim onima koje izazivaju razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Trefero, 10 mg, oralne disperzibilne tablete

- Manitol
- Maltodekstrin
- Celuloza mikrokristalna

- Celuloza mikrokristalna (niske vlažnosti)
- Krospovidon
- Natrijum-hidrogenkarbonat
- Vinska kiselina
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Saharin-natrijum
- Vanila krem aroma
- Magnezijum-stearat
- Gvožđe (III)-oksid, crveni.

Trefero, 15 mg, oralne disperzibilne tablete

- Manitol
- Maltodekstrin
- Celuloza mikrokristalna
- Celuloza mikrokristalna (niske vlažnosti)
- Krospovidon
- Natrijum-hidrogenkarbonat
- Vinska kiselina
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Saharin-natrijum
- Vanila krem aroma
- Magnezijum-stearat
- Gvožđe (III)-oksid žuti.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Proizvod ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Trefero, 10 mg, oralne disperzibilne tablete

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al), koji sadrži 10 oralnih disperzibilnih tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 oralnih disperzibilnih tableta (ukupno 30 oralnih disperzibilnih tableta) i Uputstvo za lek.

Trefero, 15 mg, oralne disperzibilne tablete

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al), koji sadrži 10 oralnih disperzibilnih tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera po 10 oralnih disperzibilnih tableta (ukupno 30 oralnih disperzibilnih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

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

Trefero, 10 mg, oralne disperzibilne tablete: 515-01-00075-20-002

Trefero, 15 mg, oralne disperzibilne tablete: 515-01-00076-20-002

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

Trefero, 10 mg, oralne disperzibilne tablete

Datum prve dozvole: 01.07.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.08.2020.

Trefero, 15 mg, oralne disperzibilne tablete

Datum prve dozvole: 01.07.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2020.