

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zykalor 10 mg δισκία

Zykalor 15 mg δισκία

Zykalor 30 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο Zykalor 10 mg περιέχει 10mg αριπιπραζόλης.

Κάθε δισκίο Zykalor 15 mg περιέχει 15 mg αριπιπραζόλης.

Κάθε δισκίο Zykalor 30 mg περιέχει 30 mg αριπιπραζόλης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: λακτόζη μονοϋδρική.

Κάθε δισκίο Zykalor 10 mg περιέχει 62.33 mg λακτόζης ανά δισκίο.

Κάθε δισκίο Zykalor 15 mg περιέχει 93.42 mg λακτόζης ανά δισκίο.

Κάθε δισκίο Zykalor 30 mg περιέχει 186.99 mg λακτόζης ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

10 mg δισκία

Περιγραφή

Τα δισκία είναι ρόζ, σε σχήμα τροποποιημένου ορθογωνίου με διαστάσεις περίπου 8.5 x 4.0 mm, με εγκοπή στην μία πλευρά. Τα δισκία μπορούν να διαιρεθούν σε ίσες δόσεις.

15 mg δισκία

Περιγραφή

Τα δισκία είναι ανοικτά κίτρινα, στρογγυλά με διάμετρο περίπου 7,0 mm.

30 mg δισκία

Περιγραφή

Τα δισκία είναι ρόζ, στρογγυλά με διάμετρο περίπου 9.5 mm, με μία εγκοπή από την μία πλευρά. Τα δισκία μπορούν να διαιρεθούν σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zykalog ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 15 ετών και άνω.

Το Zykalog ενδείκνυται για τη θεραπεία ήπιων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων σε Διπολική Διαταραχή τύπου I και για την πρόληψη νέου μανιακού επεισοδίου σε ενήλικες που εμφάνισαν κυρίως μανιακά επεισόδια και των οποίων τα μανιακά επεισόδια ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αριπιπραζόλη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Zykalog ενδείκνυται για τη θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων σε Διπολική Διαταραχή τύπου I σε εφήβους ηλικίας 13 ετών και άνω μέχρι 12 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

- *Σχιζοφρένεια:* η συνιστώμενη δόση έναρξης του Zykalog είναι 10 ή 15 mg/ημέρα, με δόση συντήρησης 15 mg/ημέρα, χορηγούμενα μια φορά ημερησίως, ανεξαρτήτως των γευμάτων. Το Zykalog είναι αποτελεσματικό σε ένα εύρος δόσεων από 10 έως 30 mg/ημέρα. Δεν έχει αποδειχθεί αυξημένη αποτελεσματικότητα με δόσεις μεγαλύτερες μιας ημερήσιας δόσης 15 mg αν και μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από μια μεγαλύτερη δόση. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 30 mg.
- *Μανιακά επεισόδια σε Διπολική Διαταραχή τύπου I:* η συνιστώμενη δόση έναρξης του Zykalog είναι 15 mg χορηγούμενα με πρόγραμμα λήψης μιας φοράς την ημέρα ανεξαρτήτως γευμάτων ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού (βλέπε παράγραφο 5.1). Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από υψηλότερη δόση. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 mg.
- *Πρόληψη υποτροπής μανιακών επεισοδίων σε Διπολική Διαταραχή τύπου I:* για την πρόληψη της υποτροπής μανιακών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν αριπιπραζόλη ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού, συνεχίστε τη θεραπεία στην ίδια δόση. Ρυθμίσεις της ημερήσιας δοσολογίας, περιλαμβανομένης μείωσης της δόσης, πρέπει να εξετάζονται με βάση την κλινική κατάσταση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

- *Σχιζοφρένεια σε εφήβους ηλικίας 15 ετών και άνω:* η συνιστώμενη δόση για το Zykalog είναι 10 mg/ημέρα χορηγούμενα σε σχήμα μιας φοράς ημερησίως ανεξαρτήτως γευμάτων. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από τα 2 mg (χρησιμοποιώντας πόσιμο διάλυμα αριπιπραζόλης 1 mg/ml) επί 2

ημέρες, με τιτλοποίηση σε 5 mg για 2 επιπλέον ημέρες προκειμένου να επιτευχθεί η συνιστώμενη ημερήσια δόση των 10 mg. Η δόση των 2 mg/ημέρα για 2 ημέρες, δεν είναι δυνατή με το Zykalog. Ένα άλλο κατάλληλο σκεύασμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τη δόση των 2 mg/ημέρα. Όταν κρίνεται κατάλληλο, επακόλουθες αυξήσεις της δόσης πρέπει να χορηγούνται σε κλάσματα των 5 mg χωρίς να υπερβαίνεται η μέγιστη ημερήσια δόση των 30 mg (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Zykalog είναι αποτελεσματικό σε εύρος δόσεων από 10 έως 30 mg/ημέρα. Δεν έχει καταδειχθεί αυξημένη αποτελεσματικότητα με δόσεις υψηλότερες της ημερήσιας δόσης των 10 mg παρότι μεμονωμένοι ασθενείς είναι πιθανό να ωφεληθούν από υψηλότερη δόση. Το Zykalog δε συνιστάται προς χρήση σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας κάτω των 15 ετών λόγω ανεπαρκών στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

- *Μανιακά επεισόδια Διπολικής Διαταραχής τύπου I σε εφήβους ηλικίας 13 ετών και άνω:* η συνιστώμενη δοσολογία για το Zykalog είναι 10 mg/ημέρα χορηγούμενα σε σχήμα μιας φοράς ημερησίως ανεξαρτήτως γευμάτων. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από τα 2 mg (χρησιμοποιώντας πόσιμο διάλυμα αριπιπραζόλης 1 mg/ml) επί 2 ημέρες, με τιτλοποίηση σε 5 mg για 2 επιπλέον ημέρες προκειμένου να επιτευχθεί η συνιστώμενη ημερήσια δόση των 10 mg. Η δόση των 2 mg/ημέρα για 2 ημέρες, δεν είναι δυνατή με το Zykalog. Ένα άλλο κατάλληλο σκεύασμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τη δόση των 2 mg/ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι η ελάχιστη απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εβδομάδες. Δεν έχει καταδειχθεί αυξημένη αποτελεσματικότητα με δόσεις υψηλότερες της ημερήσιας δόσης των 10 mg, και μία ημερήσια δόση των 30 mg σχετίζεται με μία ουσιαστικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένων συμβαμάτων σχετικών με EPS (εξωπυραμιδικά συμπτώματα), υπνηλία, κόπωση και αύξηση σωματικού βάρους (βλέπε παράγραφο 4.8). Γι' αυτό δόσεις υψηλότερες από 10 mg/ημέρα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και με στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1). Οι νεότεροι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την αριπιπραζόλη. Συνεπώς, το Zykalog δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 13 ετών (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).
- *Ευερεθιστότητα σχετιζόμενη με αυτιστική διαταραχή:* η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zykalog σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.
- *Τικ που σχετίζονται με το σύνδρομο Tourette:* η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 – 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Τα

παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία:

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, τα δεδομένα που υπάρχουν είναι ανεπαρκή για να καθορίσουν συγκεκριμένες συστάσεις. Στους ασθενείς αυτούς η ρύθμιση της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ωστόσο, η μέγιστη ημερήσια δόση των 30 mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και των μανιακών επεισοδίων σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερους με Διπολική Διαταραχή τύπου I, δεν έχει αποδειχθεί. Λόγω αυξημένης ευαισθησίας της πληθυσμιακής αυτής ομάδας, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση μικρότερης δόσης έναρξης όταν κλινικοί παράγοντες το δικαιολογούν (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φύλο

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για τις γυναίκες ασθενείς, σε σύγκριση με τους άνδρες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Κάπνισμα

Σύμφωνα με τη μεταβολική οδό της αριπιπραζόλης δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για τους καπνιστές (βλέπε παράγραφο 4.5).

Προσαρμογές της δόσης λόγω αλληλεπιδράσεων

Όταν υπάρχει ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων των CYP3A4 ή CYP2D6 με αριπιπραζόλη, η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει να ελαττώνεται. Όταν ο αναστολέας του CYP3A4 ή CYP2D6 αποσύρεται από τη θεραπεία συνδυασμού, η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει μετά να αυξάνεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όταν υπάρχει ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με αριπιπραζόλη, η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει να αυξάνεται. Όταν ο επαγωγέας του CYP3A4 αποσύρεται από τη θεραπεία συνδυασμού, η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει μετά να μειώνεται στη συνιστώμενη δόση (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Zykalog προορίζονται για από του στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά την αντιψυχωσική θεραπεία, η βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, μπορεί να χρειαστεί αρκετές ημέρες ή και εβδομάδες. Σε όλη την περίοδο αυτή οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση.

Τάσεις αυτοκτονίας

Η εμφάνιση αυτοκτονικών συμπεριφορών είναι εγγενής σε ψυχωσικές νόσους και διαταραχές διάθεσης και σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί λίγο μετά την έναρξη ή την αλλαγή της αντιψυχωσικής θεραπείας, περιλαμβανομένης θεραπείας με αριπιπραζόλη (βλέπε παράγραφο 4.8). Στενή παρακολούθηση των ασθενών υψηλού κινδύνου πρέπει να συνοδεύει την αντιψυχωσική θεραπεία.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Η αριπιπραζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμική καρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, ή διαταραχές αγωγιμότητας), αγγειοεγκεφαλική νόσο, καταστάσεις που θα προδιέθεταν τους ασθενείς για εκδήλωση υπότασης (αφυδάτωση, υποογκαιμία, και αγωγή με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα) ή υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένων της ταχέως εξελισσόμενης ή της κακοήθους.

Έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE). Δεδομένου ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για VTE, πρέπει να προσδιορίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για VTE πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Παράταση του διαστήματος QT

Σε κλινικές δοκιμές της αριπιπραζόλης, η επίπτωση της παράτασης του διαστήματος QT ήταν συγκρίσιμη με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Η αριπιπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό παράτασης QT (βλέπε παράγραφο 4.8).

Όψιμη δυσκινησία (Tardive dyskinesia)

Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας ενός έτους ή λιγότερο, υπήρχαν όχι συχνές αναφορές δυσκινησίας που απαιτούσαν επείγουσα θεραπεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Αν κάποιος ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας ενώ λαμβάνει θεραπεία με αριπιπραζόλη, πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης ή και η διακοπή της λήψης (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα αυτά μπορεί προσωρινά να επιδεινωθούν ή ακόμα μπορεί και να εμφανιστούν, μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Άλλα εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Σε κλινικές δοκιμές της αριπιπραζόλης σε παιδιατρικό πληθυσμό, παρατηρήθηκαν ακαθησία και παρκινσονισμός. Εάν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα άλλων EPS (εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων) σε ασθενή που λαμβάνει αριπιπραζόλη, θα πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης και η στενή κλινική παρακολούθηση.

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (Neuroleptic Malignant Syndrome, ΚΝΣ)

Το ΚΝΣ είναι ένα δυνητικά θανατηφόρο σύνθετο σύμπτωμα, σχετιζόμενο με αντιψυχωσικά. Σε κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ΚΝΣ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του ΚΝΣ είναι υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, αλλαγή της πνευματικής κατάστασης και σημεία αυτόνομης αστάθειας (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, διαφόρηση και καρδιακή δυσρυθμία). Πρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση, μυοσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, έχουν επίσης αναφερθεί αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση και ραβδομύλυση, όχι απαραίτητα σχετιζόμενες με ΚΝΣ. Εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του ΚΝΣ, ή εμφανίσει ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς πρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις για ΚΝΣ, όλα τα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης, πρέπει να διακόπτονται.

Επιληπτικές κρίσεις

Σε κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν όχι συχνές περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη.

Κατά συνέπεια, η αριπιπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχής επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς που έχουν προϋποθέσεις που σχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια

Αυξημένη θνησιμότητα

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (n = 938, μέση ηλικία: 82,4 έτη, εύρος: 56-99 έτη) της αριπιπραζόλης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με νόσο του Alzheimer, οι ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό του θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη ήταν 3,5 % σε σύγκριση με το 1,7 % της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Αν και οι αιτίες θανάτου διέφεραν, οι περισσότεροι θάνατοι φάνηκε ότι ήταν είτε καρδιαγγειακής (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιος θάνατος) είτε λοιμώδους φύσεως (π.χ. πνευμονία) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις ίδιες δοκιμές, αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), περιλαμβανομένων και θανάτων, αναφέρθηκαν στους ασθενείς (μέση ηλικία: 84 έτη, εύρος: 78-88 έτη). Συνολικά, το 1,3 % των ασθενών που ελάμβαναν αριπιπραζόλη ανέφεραν αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες συγκρινόμενοι με το 0,6 % των ασθενών που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο στις δοκιμές αυτές. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, σε μια από τις δοκιμές αυτές, μια δοκιμή καθορισμένης δόσης, υπήρξε σημαντική σχέση δοσοεξάρτησης για τις αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που ελάμβαναν αριπιπραζόλη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η αριπιπραζόλη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία ψύχωσης που σχετίζεται με την άνοια.

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία, μερικές φορές ακραία και σχετιζόμενη με κετοξέωση ή υπερωσμωτικό κώμα ή θάνατο, σε ασθενείς που έλαβαν άτυπα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης. Παράγοντες κινδύνου που πιθανόν να προδιαθέσουν τους ασθενείς έναντι σοβαρών επιπλοκών, συμπεριλαμβάνουν παχυσαρκία και οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Σε κλινικές δοκιμές με αριπιπραζόλη, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία (περιλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη) ή με μη-φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές γλυκαιμίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ακριβείς εκτιμήσεις κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία σε ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη και

άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, δεν είναι διαθέσιμες για να επιτρέψουν άμεσες συγκρίσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με οποιοδήποτε αντιψυχωσικό, συμπεριλαμβανομένης και της αριπιπραζόλης, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και εξασθένηση) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπερευαισθησία

Με την αριπιπραζόλη είναι δυνατό να εκδηλωθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αλλεργικά συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αύξηση βάρους

Αύξηση βάρους παρατηρείται συχνά στους πάσχοντες από σχιζοφρένεια και διπολική μανία λόγω συννοσηρότητας, χρήσης αντιψυχωσικών που είναι γνωστό ότι προκαλούν αύξηση βάρους, κακής διαχείρισης του τρόπου ζωής, και ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές. Αύξηση βάρους έχει αναφερθεί μεταξύ ασθενών που έλαβαν αριπιπραζόλη, μετά την κυκλοφορία. Όταν παρατηρείται, συμβαίνει συνήθως σε εκείνους με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου όπως ιστορικό διαβήτη, διαταραχή του θυρεοειδούς ή αδένωμα της υπόφυσης. Σε κλινικές δοκιμές η αριπιπραζόλη δεν φάνηκε να προκαλεί κλινικά σημαντική αύξηση βάρους σε ενήλικες (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους ασθενείς με διπολική μανία, η αριπιπραζόλη έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με αύξηση του σωματικού βάρους μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Η αύξηση του σωματικού βάρους θα πρέπει να παρακολουθείται σε εφήβους ασθενείς με διπολική μανία. Εάν η αύξηση βάρους είναι κλινικά σημαντική, θα πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δυσφαγία

Η υποκινητικότητα του οισοφάγου και η εισρόφηση έχουν συσχετισθεί με τη χρήση αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης. Η αριπιπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο πνευμονίας από εισρόφηση.

Παθολογική χαρτοπαιξία και άλλες διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων

Οι ασθενείς ενδέχεται να βιώσουν αυξημένες παρορμήσεις, ειδικά για χαρτοπαιξία, καθώς και αδυναμία ελέγχου αυτών των παρορμήσεων κατά την περίοδο λήψης αριπιπραζόλης. Άλλες παρορμήσεις που έχουν αναφερθεί: αυξημένη σεξουαλική παρόρμηση, ωνιομανία, αδηφαγική διαταραχή ή καταναγκαστική υπερφαγία, καθώς και άλλες παρορμητικές και καταναγκαστικές συμπεριφορές. Είναι

σημαντικό για τους συνταγογράφους να ρωτάνε τους ασθενείς ή τους φροντιστές τους συγκεκριμένα για την ανάπτυξη νέων ή την αύξηση παρορμήσεων χαρτοπαιξίας, σεξουαλικών παρορμήσεων, ωνιομανίας, αδιππραζόλης. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα συμπτώματα σχετικά με τον έλεγχο των παρορμήσεων μπορεί να συνδέονται με την υποκείμενη διαταραχή. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ότι οι παρορμήσεις σταμάτησαν όταν έγινε μείωση της δόσης ή όταν διακόπηκε η χορήγηση του φαρμάκου. Οι διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων μπορεί να οδηγήσουν σε πρόκληση βλάβης στον ασθενή ή σε άλλους, αν δεν αναγνωριστούν. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή ακόμα και διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου, αν ο ασθενής αναπτύξει τέτοιου είδους παρορμήσεις κατά την περίοδο λήψης αριπιπραζόλης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με συν-νοσηρότητα ADHD (διαταραχή ελλειμματικής προσοχής με υπερδραστηριότητα)

Παρά την υψηλή συχνότητα συν-νοσηρότητας της Διπολικής Διαταραχής τύπου I με ADHD, είναι διαθέσιμα πολύ περιορισμένα στοιχεία ασφάλειας στην ταυτόχρονη χρήση της αριπιπραζόλης με διεγερτικά: ως εκ τούτου θα πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη προσοχή όταν αυτά τα φάρμακα είναι συγχωρηγούμενα.

Πτώσεις

Η αριπιπραζόλη ενδέχεται να προκαλέσει υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, κινητική και αισθητική αστάθεια, που μπορεί να οδηγήσουν σε πτώση. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μικρότερη δόση έναρξης (π.χ. σε ηλικιωμένους ή εξασθενημένους ασθενείς, βλ. παράγραφο 4.2).

Τα δισκία Zykalor περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λόγω του ανταγωνισμού της με τους α_1 -ανδρενεργικούς υποδοχείς, η αριπιπραζόλη έχει τη δυνατότητα να ενισχύει τη δράση ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επειδή η αριπιπραζόλη δρα κυρίως στο ΚΝΣ, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή όταν η αριπιπραζόλη χορηγείται σε συνδυασμό με αλκοόλ ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα του ΚΝΣ με αλληλοεπικαλυπτόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η καταστολή (βλέπε παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή εάν η αριπιπραζόλη χορηγηθεί ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν την αριπιπραζόλη

Ένας αποκλειστής του γαστρικού οξέος, ο ανταγωνιστής H₂ φαμοτιδίνη, μειώνει την ταχύτητα απορρόφησης της αριπιπραζόλης, αλλά η δράση αυτή δεν θεωρείται ως κλινικά σημαντική. Η αριπιπραζόλη μεταβολίζεται με πολλαπλές οδούς, στις οποίες συμμετέχουν τα ένζυμα CYP2D6 και CYP3A4 αλλά όχι τα ένζυμα CYP1A. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους καπνιστές.

Κινιδίνη και άλλοι αναστολείς του CYP2D6.

Σε μια κλινική δοκιμή με υγιείς εθελοντές, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 (κινιδίνη) αύξησε την AUC της αριπιπραζόλης κατά 107 %, ενώ η C_{max} παρέμεινε αναλλοίωτη. Η AUC και η C_{max} της δευδρο-αριπιπραζόλης, που είναι ο ενεργός μεταβολίτης, μειώθηκαν κατά 32 % και 47 %. Η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει να μειωθεί περίπου στο μισό της συνταγογραφούμενης, όταν υπάρχει συγχρόνηση της αριπιπραζόλης με κινιδίνη. Άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6, όπως φλουοξετίνη και παροξετίνη, μπορεί να αναμένεται να έχουν παρόμοιες ενέργειες και γι' αυτό θα πρέπει να γίνονται παρόμοιες μειώσεις στη δόση.

Κετοконаζόλη και άλλοι αναστολείς του CYP3A4

Σε μια κλινική δοκιμή σε υγιείς εθελοντές, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 (κετοконаζόλη) αύξησε την AUC και τη C_{max} της αριπιπραζόλης κατά 63 % και 37 %, αντιστοίχως. Η AUC και η C_{max} της δευδρο-αριπιπραζόλης, αυξήθηκαν κατά 77 % και 43 %, αντιστοίχως. Η ταυτόχρονη χρήση ουσιών που προκαλούν ασθενή μεταβολισμό στο CYP2D6, συγχρόνως με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις αριπιπραζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνες τις ουσίες που προκαλούν εκτεταμένο μεταβολισμό στο CYP2D6. Όταν εξετάζεται ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης ή άλλου ισχυρού αναστολέα CYP3A4 με αριπιπραζόλη, τα ενδεχόμενα οφέλη θα πρέπει να υπερκαλύπτουν τους ενδεχόμενους κινδύνους για τον ασθενή. Όταν υπάρχει ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης με αριπιπραζόλη, η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει να ελαττώνεται περίπου στο μισό της συνταγογραφούμενης. Άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, όπως η ιτρακοναζόλη και οι αναστολείς πρωτεάσης του HIV, μπορεί να αναμένεται ότι θα έχουν παρόμοιες ενέργειες και γι' αυτό θα πρέπει να γίνονται παρόμοιες μειώσεις της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μόλις διακοπεί η χορήγηση αναστολέα του CYP2D6 ή CYP3A4, η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει να αυξάνεται στο επίπεδο που ήταν πριν από την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό.

Όταν χρησιμοποιούνται ασθενείς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη) ή του CYP2D6 (π.χ. εσιταλοπράμη) ταυτόχρονα με την αριπιπραζόλη, είναι πιθανώς αναμενόμενες μέτριες αυξήσεις των συγκεντρώσεων της αριπιπραζόλης στο πλάσμα.

Καρβαμαζεπίνη και άλλοι επαγωγείς του CYP3A4

Μετά την ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα CYP3A4, και από του στόματος χορηγούμενης αριπιπραζόλης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, οι γεωμετρικές μέσες τιμές της C_{max} και της AUC της αριπιπραζόλης ήταν 68 % και 73 % χαμηλότερες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με αυτές όταν η αριπιπραζόλη (30 mg) ε χορηγήτο σε μονοθεραπεία. Παρομοίως, οι γεωμετρικές μέσες τιμές της C_{max} και της AUC της δεϋδρο-αριπιπραζόλης μετά από συγχορήγηση με καρβαμαζεπίνη ήταν 69 % και 71 % χαμηλότερες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με αυτές μετά από μονοθεραπεία με αριπιπραζόλη.

Η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει να διπλασιάζεται όταν υπάρχει ταυτόχρονη χορήγηση αριπιπραζόλης με καρβαμαζεπίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση αριπιπραζόλης με άλλους επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, φαιντοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη και υπερικό (St. John's Wort)) μπορεί να αναμένεται να έχει παρόμοιες ενέργειες και γι' αυτό θα πρέπει να γίνονται παρόμοιες αυξήσεις στη δόση. Μόλις διακοπεί η χορήγηση των ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, η δοσολογία της αριπιπραζόλης θα πρέπει να μειώνεται στη συνιστώμενη δόση.

Βαλπροϊκό και λίθιο

Όταν χορηγήθηκε είτε βαλπροϊκό είτε λίθιο ταυτόχρονα με αριπιπραζόλη, δεν υπήρξε κλινικώς σημαντική αλλαγή στις συγκεντρώσεις της αριπιπραζόλης, οπότε δεν είναι απαραίτητο να γίνει προσαρμογή της δόσης όταν χορηγείται είτε βαλπροϊκό είτε λίθιο με αριπιπραζόλη.

Δυνατότητα της αριπιπραζόλης να επηρεάζει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε κλινικές δοκιμές, δόσεις αριπιπραζόλης 10-30 mg ημερησίως, δεν είχαν σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των υποστρωμάτων CYP2D6 (αναλογία δεξτρομεθορφάνης/3-methoxymorphinan), CYP2C9 (βαρφαρίνη), CYP2C19 (ομεπραζόλη) και CYP3A4 (δεξτρομεθορφάνη). Επιπλέον, η αριπιπραζόλη και η δεϋδρο-αριπιπραζόλη δεν έδειξαν ότι μπορούν να μεταβάλουν το μεταβολισμό που γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP1A2, *in vitro*. Ως εκ τούτου, η αριπιπραζόλη είναι απίθανο να προκαλέσει με φαρμακευτικά προϊόντα κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις που πραγματοποιούνται με τη μεσολάβηση αυτών των ενζύμων.

Όταν η αριπιπραζόλη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με βαλπροϊκό, λίθιο ή λαμοτριγίνη, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική μεταβολή στις συγκεντρώσεις του βαλπροϊκού, του λιθίου ή της λαμοτριγίνης.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου σεροτονίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αριπιπραζόλη και μπορούν να εμφανίσουν πιθανά σημεία και συμπτώματα για αυτή την κατάσταση ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χρήσης με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως τα SSRI/SNRI, ή με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της αριπιπραζόλης (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες δοκιμές με αριπιπραζόλη σε εγκύους γυναίκες. Έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες· ωστόσο, δεν αποδείχθηκε αιτιολογικός συσχετισμός με την αριπιπραζόλη. Δοκιμές σε πειραματόζωα δεν αποκλείουν πιθανή αναπτυξιακή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους εάν μείνουν έγκυες ή προτίθενται να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Λόγω ανεπαρκούς πληροφόρησης για την ασφάλεια στον άνθρωπο και των ερωτηματικών που δημιουργήθηκαν από τις δοκιμές αναπαραγωγής σε πειραματόζωα, το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση κύησης εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί σαφώς τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (περιλαμβανομένης της αριπιπραζόλης) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορούν να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρτονια, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή στη σίτιση. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Θηλασμός

Η αριπιπραζόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ αποφευχθεί η θεραπεία με αριπιπραζόλη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η αριπιπραζόλη δεν επιβάρυνε τη γονιμότητα, με βάση δεδομένα από μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η αριπιπραζόλη έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, εξαιτίας πιθανών ενεργειών στο νευρικό σύστημα και στην όραση, όπως καταστολή, υπνηλία, συγκοπή, θαμπή όραση, διπλωπία (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συνηθέστερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο είναι ακαθυσία και ναυτία, κάθε μια εμφανιζόμενη σε περισσότερο από 3% των ασθενών που έλαβαν από του στόματος αριπιπραζόλη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) που σχετίζονται με τη θεραπεία με αριπιπραζόλη εμφανίζονται στον ακόλουθο πίνακα. Ο πίνακας έχει δομηθεί με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών ή/και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται βάσει κατηγορίας οργανικού συστήματος και συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομαδοποίηση ανά συχνότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία στην αγορά δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί, καθώς προκύπτει από αυθόρμητες αναφορές. Συνεπώς, η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσεται ως «μη γνωστή».

	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λευκοπενία Ουδετεροπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού			Αλλεργική αντίδραση (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση,

συστήματος			αγγειοοίδημα συμπεριλαμβανομένης διογκωμένης γλώσσας, οίδημα γλώσσας, οίδημα προσώπου, κνησμός ή κνίδωση)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υπερπρολακτιναιμία	Διαβητικό υπερωσμωτικό κόμα Διαβητική κετοξέωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σακχαρώδης διαβήτης	Υπεργλυκαιμία	Υπονατριάιμία Ανορεξία Μειωμένο σωματικό βάρος Αύξηση βάρους
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία Άγχος Ανησυχία	Κατάθλιψη Υπερσεξουαλικότητα	Απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός και «επιτυχής» αυτοκτονία (βλέπε παράγραφο 4.4) Παθολογική χαρτοπαιξία Διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων Αδηφαγική διαταραχή Ωνιομανία Πορειομανία Επιθετική συμπεριφορά Διέγερση Νευρικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακαθισία Εξωπυραμιδική διαταραχή Τρόμος Κεφαλαλγία Καταστολή Υπνηλία Ζάλη	Όψιμη δυσκινησία Δυστονία	Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (ΚΝΣ) Σπασμός γενικευμένης επιληψίας Σύνδρομο σεροτονίνης Διαταραχή λόγου
Οφθαλμικές διαταραχές	Θαμπή όραση	Διπλωπία	Οφθαλμοστροφική κρίση
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία	Αιφνίδιος θάνατος άγνωστης

			<p>αιτιολογίας</p> <p>Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου</p> <p>Παράταση QT</p> <p>Κοιλιακές αρρυθμίες</p> <p>Καρδιακή ανακοπή</p> <p>Βραδυκαρδία</p>
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση	<p>Φλεβική θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης)</p> <p>Υπέρταση</p> <p>Συγκοπή</p>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Λόξιγκας	<p>Πνευμονία από εισρόφηση</p> <p>Λαρυγγόσπασμος</p> <p>Σπασμός στοματοφάρυγγα</p>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<p>Δυσκοιλιότητα</p> <p>Δυσπεψία</p> <p>Ναυτία</p> <p>Υπερέκκριση σιέλου</p> <p>Έμετος</p>		<p>Παγκρεατίτιδα</p> <p>Δυσφαγία</p> <p>Διάρροια</p> <p>Κοιλιακή δυσφορία</p> <p>Δυσφορία του στομάχου</p>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			<p>Ηπατική ανεπάρκεια</p> <p>Ηπατίτιδα</p> <p>Ίκτερος</p> <p>Αυξημένη αμινοτρανφεράση της αλανίνης (ALT)</p> <p>Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανφεράση (AST)</p> <p>Αυξημένη γάμμα γλουταμυλτρανσφεράση (GGT)</p> <p>Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση</p>
Διαταραχές του δέρματος			Εξάνθημα

και του υποδόριου ιστού			Αντίδραση από φωτοευαισθησία Αλωπεκία Υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Ραβδομύτωση Μυαλγία δυσκαμψία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ακράτεια ούρων Κατακράτηση ούρων
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου			Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλέπε παράγραφο 4.6)
	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση		Διαταραχή ρύθμισης της θερμοκρασίας (π.χ. υποθερμία, πυρεξία) Θωρακικό άλγος Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξημένη γλυκόζη αίματος Αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Διακύμανση γλυκόζης αίματος Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ενήλικες

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ):

Σχιζοφρένεια: σε μια μακράς διάρκειας 52 εβδομάδων ελεγχόμενη δοκιμή, οι ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη εμφάνισαν συνολικά μικρότερη συχνότητα (25,8%) ΕΠΣ, περιλαμβανομένων παρκινσονισμού, ακαθησίας, δυστονίας και δυσκινήσιος σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με αλοπεριδόλη (57,3%). Σε μια δοκιμή μακράς διάρκειας 26 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η συχνότητα εμφάνισης ΕΠΣ ήταν 19 % για τους ασθενείς που ελάμβαναν αριπιπραζόλη και 13,1 % για τους ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Σε μια άλλη ελεγχόμενη δοκιμή μακράς διάρκειας 26 εβδομάδων, η συχνότητα εμφάνισης ΕΠΣ ήταν 14,8% για τους ασθενείς που ελάμβαναν αριπιπραζόλη και 15,1% για τους ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη.

Μανιακά επεισόδια στη Διπολική Διαταραχή τύπου I: σε μια ελεγχόμενη δοκιμή 12 εβδομάδων, η επίπτωση ΕΠΣ ήταν 23,5% για τους ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη και 53,3% για τους ασθενείς που έλαβαν αλοπεριδόλη. Σε μια άλλη δοκιμή 12 εβδομάδων, η επίπτωση ΕΠΣ ήταν 26,6% για τους ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη και 17,6% για αυτούς που έλαβαν λίθιο. Στη μακροχρόνια φάση συντήρησης 26 εβδομάδων μιας δοκιμής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, η επίπτωση ΕΠΣ ήταν 18,2% για τους ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη και 15,7% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ακαθησία

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, η επίπτωση της ακαθησίας σε διπολικούς ασθενείς ήταν 12,1% με την αριπιπραζόλη και 3,2% με το εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια η επίπτωση ακαθησίας ήταν 6,2 % με την αριπιπραζόλη και 3,0 % με το εικονικό φάρμακο.

Δυστονία

Επίδραση της Κατηγορίας: Συμπτώματα δυστονίας, παρατεταμένων μη φυσιολογικών σπασμών μυϊκών ομάδων, μπορεί να εμφανισθούν σε ευαίσθητα άτομα κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Συμπτώματα δυστονίας περιλαμβάνουν: σπασμούς των μυών του λαιμού, πολλές φορές εξελισσόμενοι σε σύσφιξη του λαιμού, δυσκολία κατάποσης, δυσκολία αναπνοής και προεκβολή της γλώσσας. Ενώ τα συμπτώματα αυτά μπορεί να εμφανισθούν σε χαμηλές δόσεις, εμφανίζονται συχνότερα και με μεγαλύτερη βαρύτητα με υψηλής δραστηριότητας και σε υψηλότερες δόσεις αντιψυχωσικών φαρμάκων πρώτης γενιάς. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος οξείας δυστονίας σε άρρενες και νεαρές ηλικιακές ομάδες.

Προλακτίνη

Σε κλινικές δοκιμές για τις εγκεκριμένες ενδείξεις και σύμφωνα με αναφορές μετά την κυκλοφορία, κατά τη χρήση αριπιπραζόλης παρατηρήθηκε τόσο αύξηση όσο και μείωση της προλακτίνης του ορού, σε σύγκριση με την τιμή βάσης (ενότητα 5.1).

Εργαστηριακές παράμετροι

Από τη σύγκριση μεταξύ αριπιπραζόλης και εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν δυνητικά κλινικώς σημαντικές αλλαγές στις συνήθεις εργαστηριακές και λιπιδαιμικές παραμέτρους (βλέπε παράγραφο 5.1), δεν προέκυψαν ιατρικώς σημαντικές διαφορές. Παρατηρήθηκαν γενικά παροδικές και ασυμπτωματικές αυξήσεις της CPK (Κρεατινοφωσφοκινάση) στο 3,5 % των ασθενών που ελάμβαναν αριπιπραζόλη σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σχιζοφρένεια σε εφήβους ηλικίας 15 ετών και άνω

Σε βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή που περιελάμβανε 302 εφήβους (13-17 ετών) με σχιζοφρένεια, η συχνότητα και το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων, εκτός από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα σε εφήβους που έλαβαν αριπιπραζόλη απ' ό,τι σε ενηλίκους που έλαβαν αριπιπραζόλη (και συχνότερα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο): Υπνηλία/καταστολή και εξωπυραμιδική διαταραχή αναφέρθηκαν πολύ συχνά ($\geq 1/10$), και ξηροστομία, αυξημένη όρεξη και ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκαν συχνά ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Η εικόνα ασφαλείας σε ανοιχτή δοκιμή επέκτασης 26 εβδομάδων ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στη βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή.

Το προφίλ ασφαλείας μιας μακροχρόνιας, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής ήταν επίσης παρόμοιο, εκτός από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα, σε σχέση με τους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο: απώλεια βάρους, αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα, αρρυθμία και λευκοπενία αναφέρθηκαν συχνά ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Στον ομαδοποιημένο πληθυσμό σχιζοφρενών εφήβων (13–17 ετών) με έκθεση πάνω από 2 χρόνια, η επίπτωση των χαμηλών επιπέδων προλακτίνης στον ορό σε γυναίκες (< 3 ng/ml) και σε άνδρες (< 2 ng/ml) ήταν 29,5 % και 48,3 % αντίστοιχα. Στον πληθυσμό σχιζοφρενών εφήβων (13-17 ετών) με έκθεση σε 5 έως 30 mg αριπιπραζόλης έως και για 72 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης χαμηλών επιπέδων

προλακτίνης ορού στα κορίτσια (< 3 ng/ml) και στα αγόρια (< 2 ng/ml) ήταν 25,6% και 45% αντιστοίχως.

Σε δύο μακροχρόνιες δοκιμές σε εφήβους ασθενείς (13-17 ετών) με σχιζοφρένεια ή διπολική διαταραχή που λάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη, η συχνότητα εμφάνισης χαμηλών επιπέδων προλακτίνης ορού στα κορίτσια (< 3 ng/ml) και στα αγόρια (< 2 ng/ml) ήταν 37,0 % και 59,4% αντιστοίχως.

Μανιακά επεισόδια Διπολικής Διαταραχής τύπου I σε εφήβους ηλικίας 13 ετών και άνω

Η συχνότητα και το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους με Διπολική Διαταραχή τύπου I ήταν παρόμοιες με αυτές στους ενήλικες εκτός από τις ακόλουθες: πολύ συχνά ($\geq 1/10$) υπνηλία (23,0 %), εξωπυραμιδική διαταραχή (18,4 %), ακαθυσία (16,0 %) και κόπωση (11,8 %)· και συχνά ($\geq 1/100$, < 1/10) άλγος άνω κοιλιακής χώρας, αυξημένη καρδιακή συχνότητα, αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένη όρεξη, μυϊκές δεσμιδώσεις και δυσκινησία.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ δόσης και απόκρισης: εξωπυραμιδική διαταραχή (τα περιστατικά ήταν 10 mg 9,1 %, 30 mg 28,8 % , εικονικό φάρμακο 1,7 %) και ακαθυσία (τα περιστατικά ήταν 10 mg 12,1 %, 30 mg 20,3 % , εικονικό φάρμακο 1,7 %).

Οι μέσες μεταβολές στο σωματικό βάρος σε εφήβους με Διπολική Διαταραχή τύπου I στις 12 και 30 εβδομάδες για την αριπιπραζόλη ήταν 2,4 kg και 5,8 kg και για το εικονικό φάρμακο ήταν 0,2 kg και 2,3 kg αντίστοιχα.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό η υπνηλία και η κόπωση παρατηρήθηκαν περισσότερο συχνά σε ασθενείς με διπολική διαταραχή σε σύγκριση με τους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Στον παιδιατρικό διπολικό πληθυσμό (10-17 ετών) με έκθεση μέχρι 30 εβδομάδες, τα περιστατικά χαμηλών επιπέδων προλακτίνης στον ορό σε κορίτσια (< 3 ng/ml) και σε αγόρια (< 2 ng/ml) ήταν 28,0 % και 53,3 % αντίστοιχα.

Παθολογική χαρτοπαιξία και άλλες διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων

Παθολογική χαρτοπαιξία, υπερσεξουαλικότητα, ωνιομανία και αδηφαγική διαταραχή ή καταναγκαστική υπερφαγία μπορεί να προκύψουν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αριπιπραζόλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 302132040380/337, Φαξ: + 302106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, διαπιστώθηκαν τυχαίες ή με πρόθεση οξείες υπερδοσολογίες μονοθεραπείας της αριπιπραζόλης σε ενήλικες ασθενείς με αναφερθείσες δόσεις που εκτιμώνται μέχρι και 1.260 mg χωρίς θανάτους. Τα πιθανά ιατρικά σημαντικά σημεία και συμπτώματα που παρατηρήθηκαν περιελάμβαναν λήθαργο, αυξημένη αρτηριακή πίεση, υπνηλία, ταχυκαρδία, ναυτία, έμετο και διάρροια. Επιπλέον, έχουν ληφθεί αναφορές τυχαίες υπερδοσολογίας σε μονοθεραπεία με αριπιπραζόλη (μέχρι 195 mg) σε παιδιά χωρίς θανάτους. Τα δυνητικά ιατρικώς σοβαρά σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν υπνηλία, παροδική απώλεια συνείδησης και εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Διαχείριση υπερβολικής δόσης

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να επικεντρώνεται στην υποστηρικτική θεραπεία, με διατήρηση της επάρκειας των αεραγωγών οδών, του καλού αερισμού και της οξυγόνωσης και της συμπτωματικής αντιμετώπισης. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμπλοκής πολλών φαρμακευτικών προϊόντων. Γι' αυτό θα πρέπει να ξεκινάει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση και θα πρέπει να περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για την ανίχνευση πιθανών αρρυθμιών. Μετά από οποιαδήποτε διαπιστωμένη ή ύποπτη υπερδοσολογία με αριπιπραζόλη, ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται σε στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση μέχρις ότου ανακάμψει.

Ενεργός άνθρακας (50 g) χορηγούμενος μια ώρα μετά την αριπιπραζόλη, ελάττωσε τη C_{max} της αριπιπραζόλης κατά 41 % περίπου και την AUC κατά 51 % περίπου, υποδεικνύοντας ότι ο άνθρακας μπορεί να είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία της υπερδοσολογίας.

Αιμοδιύλιση

Αν και δεν υπάρχει πληροφόρηση για την επίδραση της αιμοδιύλισης στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με αριπιπραζόλη, η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας επειδή η αριπιπραζόλη είναι εκτεταμένα συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX12.

Μηχανισμός δράσης

Έχει προταθεί ότι η αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης στη σχιζοφρένεια και τη Διπολική Διαταραχή τύπου I επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση ενός συνδυασμού από μερική αγωνιστική δράση στους υποδοχείς της ντοπαμίνης D_2 και της σεροτονίνης $5HT_{1A}$ και ανταγωνισμού των υποδοχέων της σεροτονίνης $5HT_{2A}$. Η αριπιπραζόλη εμφάνισε ανταγωνιστικές ιδιότητες σε μοντέλα πειραματοζώων ντοπαμινεργικής υπερδραστηριότητας και ιδιότητες αγωνιστή σε μοντέλα πειραματοζώων ντοπαμινεργικής υποδραστηριότητας. *In vitro*, η αριπιπραζόλη έδειξε υψηλή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D_2 και D_3 , της σεροτονίνης $5HT_{1A}$ και $5HT_{2A}$ και μέτρια συγγένεια με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D_4 , της σεροτονίνης $5HT_{2C}$ και $5HT_7$, καθώς και με τους άλφα 1 αδρενεργικούς και H_1 ισταμινικούς υποδοχείς. Η αριπιπραζόλη επίσης έδειξε μέτρια συγγένεια σύνδεσης με τα σημεία επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και όχι αξιοσημείωτη συγγένεια με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς. Αλληλεπιδράσεις με υποδοχείς άλλους από τους υποτύπους της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης μπορούν να εξηγήσουν μερικές από τις άλλες κλινικές επιδράσεις της αριπιπραζόλης.

Δόσεις αριπιπραζόλης που κυμαίνονταν από 0,5 μέχρι 30 mg, που χορηγήθηκαν μια φορά ημερησίως σε υγιή άτομα για 2 εβδομάδες, προκάλεσαν μια δόσοεξαρτώμενη μείωση της δέσμευσης της ^{11}C -raclopride, υποκαταστάτη του υποδοχέα D_2/D_3 , στον κερκοφόρο πυρήνα του εγκεφάλου και στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, όπως διαπιστώθηκε με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες

Σχιζοφρένεια

Σε τρεις βραχείας διάρκειας (4 έως 6 εβδομάδων) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, που περιελάμβαναν 1.228 ενήλικες πάσχοντες από σχιζοφρένεια, με θετικά ή αρνητικά συμπτώματα, η αριπιπραζόλη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στα ψυχωσικά συμπτώματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η αριπιπραζόλη είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη διάρκεια παρατεινόμενης θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς που έχουν δείξει μια αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε μια ελεγχόμενη με αλοπεριδόλη δοκιμή το ποσοστό των ανταποκριθέντων ασθενών που διατήρησαν την ανταπόκριση στο φαρμακευτικό προϊόν, στις 52 εβδομάδες ήταν παρόμοιο και για τις δύο ομάδες (αριπιπραζόλη 77 % και αλοπεριδόλη 73 %). Το συνολικό ποσοστό ολοκλήρωσης της δοκιμής ήταν σημαντικά υψηλότερο για τους ασθενείς σε αριπιπραζόλη (43 %) σε σχέση με αυτούς σε αλοπεριδόλη (30 %). Οι πραγματικές επιδόσεις στις κλίμακες βαθμολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλαμβανομένων των PANSS και Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, έδειξαν σημαντική βελτίωση σε σχέση με την αλοπεριδόλη.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, διάρκειας 26 εβδομάδων, σε ενήλικες σταθεροποιημένους ασθενείς πάσχοντες από χρόνια σχιζοφρένεια, η ομάδα της αριπιπραζόλης παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του ποσοστού υποτροπής, 34 % στην ομάδα της αριπιπραζόλης και 57 % στο εικονικό φάρμακο.

Αύξηση βάρους

Σε κλινικές δοκιμές η αριπιπραζόλη δεν φάνηκε να προκαλεί κλινικά σημαντική αύξηση βάρους. Σε μια ελεγχόμενη με ολανζαπίνη, διπλά-τυφλή, πολυεθνική δοκιμή για σχιζοφρένεια, διάρκειας 26 εβδομάδων, με 314 ενήλικες ασθενείς, της οποίας το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η αύξηση βάρους, σημαντικά λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη (n = 18, ή 13 % των αξιολογήσιμων ασθενών) εμφάνισαν αύξηση βάρους σε ποσοστό τουλάχιστον 7 % πάνω από την αρχική τιμή (δηλ. αύξηση τουλάχιστον 5,6 kg για μέση τιμή αρχικού βάρους ~80,5 kg) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη (n = 45, ή 33 % των αξιολογήσιμων ασθενών).

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Σε ομαδοποιημένη ανάλυση λιπιδαιμικών παραμέτρων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ενηλίκων, η αριπιπραζόλη δεν έδειξε να επάγει κλινικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της HDL και της LDL.

Προλακτίνη

Τα επίπεδα της προλακτίνης αξιολογήθηκαν σε όλες τις δοκιμές για όλες τις δόσεις της αριπιπραζόλης (n = 28.242). Η συχνότητα εμφάνισης υπερπρολακτιναιμίας ή αύξησης της προλακτίνης του ορού σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη (0,3 %) ήταν παρόμοιες με τις περιπτώσεις σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,2 %). Για ασθενείς που λάμβαναν αριπιπραζόλη, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 42 ημέρες και η μέση διάρκεια ήταν 34 ημέρες.

Η συχνότητα εμφάνισης υποπρολακτιναιμίας ή μείωσης της προλακτίνης του ορού σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη ήταν 0,4 %, σε σύγκριση με 0,02 % σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Για ασθενείς που λάμβαναν αριπιπραζόλη, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 30 ημέρες και η μέση διάρκεια ήταν 194 ημέρες.

Μανιακά Επεισόδια στη Διπολική Διαταραχή τύπου I

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές μονοθεραπείας μεταβλητής δόσης διάρκειας 3 εβδομάδων, που περιελάμβαναν ασθενείς με ένα μανιακό ή μεικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I, η αριπιπραζόλη είχε ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη μείωση των μανιακών επεισοδίων για χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων. Οι δοκιμές αυτές περιελάμβαναν ασθενείς με ή χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα και με ή χωρίς ταχεία εναλλαγή φάσεων.

Σε δοκιμή μονοθεραπείας σταθερής δόσης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 3 εβδομάδων, που περιελάμβανε ασθενείς με μανιακό ή μεικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I, η αριπιπραζόλη απέτυχε να παρουσιάσει ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο.

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστικό φάρμακο δοκιμές μονοθεραπείας 12 εβδομάδων, σε ασθενείς με ένα μανιακό ή μεικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I, με ή χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα, η αριπιπραζόλη παρουσίασε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στις 3 εβδομάδες και διατήρηση του αποτελέσματος συγκρίσιμη με το λίθιο ή την αλοπεριδόλη τη 12η

εβδομάδα. Η αριπιπραζόλη έδειξε επίσης συγκρίσιμο ποσοστό ασθενών με συμπτωματική ύφεση από τη μανία όπως και το λίθιο ή η αλοπεριδόλη την 12^η εβδομάδα.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 6 εβδομάδων, που αφορούσε σε ασθενείς με ένα μανιακό ή μεικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I, με ή χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα, που δεν ανταποκρίνονταν μερικώς στη μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό σε θεραπευτικά επίπεδα ορού για 2 εβδομάδες, η προσθήκη αριπιπραζόλης ως επικουρική θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα ανώτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων σε σχέση με τη μονοθεραπεία λιθίου ή βαλπροϊκού.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 26 εβδομάδων, που παρατάθηκε για 74 εβδομάδες, σε μανιακούς ασθενείς που επιτεύχθηκε ύφεση με αριπιπραζόλη κατά τη διάρκεια φάσης σταθεροποίησης πριν από τη τυχαιοποίηση, η αριπιπραζόλη παρουσίασε υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη επανεμφάνισης της διπολικής, κυρίως προλαμβάνοντας την υποτροπή στη μανία, αλλά απέτυχε να παρουσιάσει ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πρόληψη επανεμφάνισης της κατάθλιψης.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 52 εβδομάδων, σε ασθενείς με ένα τρέχον μανιακό ή μεικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I όπου επιτεύχθηκε συνεχής ύφεση (συνολική βαθμολογία Y-MRS και MADRS \leq 12) με αριπιπραζόλη (10 mg/ημέρα έως 30 mg/ημέρα) συμπληρωματική με λίθιο ή βαλπροϊκό για 12 συνεχόμενες εβδομάδες, η συμπληρωματική αριπιπραζόλη έδειξε υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου, με 46 % μειωμένο κίνδυνο (κλάσμα κινδύνου 0,54) στην πρόληψη επανεμφάνισης της διπολικής και κατά 65 % μειωμένο κίνδυνο (κλάσμα κινδύνου 0,35) στην πρόληψη επανεμφάνισης της μανίας έναντι συμπληρωματικού εικονικού φαρμάκου αλλά απέτυχε να αποδείξει υπεροχή έναντι εικονικού φαρμάκου στην πρόληψη επανεμφάνισης της κατάθλιψης. Συμπληρωματική αριπιπραζόλη απέδειξε υπεροχή έναντι εικονικού φαρμάκου στη δευτερεύουσα μέτρηση έκβασης, βαθμός Σοβαρότητας Ασθένειας CGI-BP (μανία). Σε αυτή τη δοκιμή, ασθενείς είχαν υποδειχθεί από ερευνητές είτε σε λίθιο ανοιχτής δοκιμής είτε σε μονοθεραπεία βαλπροϊκού ώστε να προσδιοριστεί μερικώς η μη ανταπόκριση. Οι ασθενείς είχαν σταθεροποιηθεί για τουλάχιστον 12 συνεχόμενες εβδομάδες με το συνδυασμό αριπιπραζόλης και τον ίδιο σταθεροποιητή διάθεσης. Στη συνέχεια σταθεροποιημένοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να συνεχίσουν με τον ίδιο σταθεροποιητή διάθεσης με διπλά-τυφλή αριπιπραζόλη ή εικονικό φάρμακο. Τέσσερις υποομάδες σταθεροποιητών διάθεσης αξιολογήθηκαν σε τυχαιοποιημένη φάση: αριπιπραζόλη + λίθιο, αριπιπραζόλη + βαλπροϊκό, εικονικό φάρμακο + λίθιο, εικονικό φάρμακο + βαλπροϊκό. Τα ποσοστά επαναληψιμότητας Kaplan-Meier σε οποιοδήποτε επεισόδιο διάθεσης για το

συμπληρωματικό θεραπευτικό άκρο ήταν 16% σε αριπιπραζόλη + λίθιο και 18% σε αριπιπραζόλη + βαλπροϊκό σε σύγκριση με 45% σε εικονικό φάρμακο + λίθιο και 19 % σε εικονικό φάρμακο + βαλπροϊκό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σχιζοφρένεια σε εφήβους

Σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων που περιελάμβανε 302 σχιζοφρενικούς εφήβους ασθενείς (13-17 ετών), που παρουσίαζαν θετικά ή αρνητικά συμπτώματα, η αριπιπραζόλη συσχετίστηκε με στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες βελτιώσεις των ψυχωσικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σε υπο-ανάλυση εφήβων ασθενών μεταξύ των ηλικιών 15 έως 17 ετών, που εκπροσωπούσε το 74% του συνολικού πληθυσμού της δοκιμής, παρατηρήθηκε διατήρηση του αποτελέσματος κατά την ανοιχτής φάσης επέκτασης της δοκιμής διάρκειας 26 εβδομάδων.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 60 έως 89 εβδομάδων σε εφήβους ασθενείς (n = 146, ηλικίας 13-17 ετών) με σχιζοφρένεια, υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής ψυχωσικών συμπτωμάτων μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη (19,39 %) και αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (37,50 %). Το σημείο εκτίμησης του λόγου κινδύνου ήταν 0,461 (95 % διάστημα εμπιστοσύνης, 0,242-0,879) στο σύνολο του πληθυσμού. Στην ανάλυση των υποομάδων, το σημείο εκτίμησης του λόγου κινδύνου ήταν 0,495 για ασθενείς ηλικίας μεταξύ 13 και 14 ετών, σε σχέση με 0,454 για ασθενείς ηλικίας μεταξύ 15 και 17 ετών. Ωστόσο, η εκτίμηση του λόγου κινδύνου στην ομάδα με τους πιο νεαρούς ασθενείς (13-14 ετών) δεν ήταν ακριβής, αντικατοπτρίζοντας τον μικρότερο αριθμό ασθενών στην εν λόγω ομάδα (αριπιπραζόλη n = 29, εικονικό φάρμακο n = 12), και το διάστημα εμπιστοσύνης για αυτήν την εκτίμηση (το οποίο κυμαινόταν από 0,151 έως 1,628) δεν επέτρεψε να συναχθούν συμπεράσματα, όσον αφορά την παρουσία θεραπευτικής δράσης. Αντιθέτως, το διάστημα εμπιστοσύνης 95% για τον λόγο κινδύνου στην υποομάδα με τους μεγαλύτερους ασθενείς (αριπιπραζόλη n = 69, εικονικό φάρμακο n = 36) ήταν από 0,242 έως 0,879, οπότε ήταν δυνατόν να συναχθεί συμπέρασμα σχετικά με τη θεραπευτική δράση στους μεγαλύτερους ασθενείς.

Μανιακά επεισόδια Διπολικής Διαταραχής τύπου I σε παιδιά και εφήβους

Η αριπιπραζόλη μελετήθηκε σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 30 εβδομάδων που περιελάμβανε 296 παιδιά και εφήβους (10-17 ετών), που πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για Διπολική Διαταραχή τύπου I με μανιακά ή μικτά επεισόδια με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά και

είχαν μία βαθμολογία Y-MRS ≥ 20 κατά την έναρξη. Μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας, 139 ασθενείς είχαν ως συνυπάρχουσα διάγνωση ADHD.

Η αριπιπραζόλη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου στη μεταβολή από την αρχική τιμή την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 12 στη συνολική βαθμολογία Y-MRS. Σε μία post-hoc ανάλυση, η βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν πιο έντονη στους ασθενείς με συνυπάρχουσα ADHD σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ADHD, όπου δεν υπήρχε καμία διαφορά από το εικονικό φάρμακο. Δεν θεσπίστηκε πρόληψη της υποτροπής.

Οι πιο κοινές εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 30 mg ήταν εξωπυραμидική διαταραχή (28,3 %), υπνηλία (27,3 %), κεφαλαλγία (23,2 %), και ναυτία (14,1 %). Η μέση αύξηση του σωματικού βάρους σε διάστημα θεραπείας 30 εβδομάδων ήταν 2,9 kg σε σύγκριση με 0,98 kg στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Ευερεθιστότητα σχετιζόμενη με αυτιστική διαταραχή σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)

Η αριπιπραζόλη μελετήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 8 εβδομάδων [με μια μεταβλητή δόση (2-15 mg/ημέρα) και με μια σταθερή δόση (5, 10 ή 15 mg/ημέρα)] και σε μια ανοιχτή δοκιμή 52 εβδομάδων. Η χορήγηση δόσης σε αυτές τις δοκιμές ξεκίνησε με 2 mg/ημέρα, αυξήθηκε στα 5 mg/ημέρα μετά από μια εβδομάδα και αυξήθηκε ανά 5 mg/ημέρα σε εβδομαδιαία προσαύξηση μέχρι τη στοχευμένη δόση. Πάνω από 75% των ασθενών ήταν μικρότεροι των 13 ετών. Η αριπιπραζόλη παρουσίασε στατιστικά ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με εικονικό φάρμακο σε κλίμακα Ευερεθιστότητας Ελέγχου Παρεκκλίνουσας Συμπεριφοράς. Ωστόσο, η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν έχει τεκμηριωθεί. Το προφίλ ασφάλειας συμπεριελάμβανε αύξηση βάρους και αλλαγές στα επίπεδα προλακτίνης. Η διάρκεια της μακρόχρονης δοκιμής ασφάλειας περιορίστηκε στις 52 εβδομάδες. Στις ομαδοποιημένες δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη, η επίπτωση των χαμηλών επιπέδων προλακτίνης στον ορό σε κορίτσια (< 3 ng/ml) και σε αγόρια (< 2 ng/ml), ήταν 27/46 (58,7 %) και 258/298 (86,6 %) αντίστοιχα. Σε ελεγχόμενες δοκιμές με εικονικό φάρμακο, η μέση αύξηση βάρους ήταν 0,4 kg για εικονικό φάρμακο και 1,6 kg για αριπιπραζόλη.

Η αριπιπραζόλη μελετήθηκε επίσης σε μία δοκιμή μακροχρόνιας συντήρησης ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Μετά από μια σταθεροποίηση 13-26 εβδομάδων στην αριπιπραζόλη (2-15 mg/ημέρα), οι ασθενείς με μια σταθερή ανταπόκριση είτε διατηρήθηκαν σε αριπιπραζόλη ή υποκαταστάθηκαν στο εικονικό φάρμακο για επιπλέον 16 εβδομάδες. Τα ποσοστά υποτροπής Kaplan-Meier κατά την εβδομάδα

16 ήταν για την αριπιπραζόλη 35 % και για το εικονικό φάρμακο 52 %. Ο σχετικός κίνδυνος για υποτροπή εντός 16 εβδομάδων (αριπιπραζόλη/εικονικό φάρμακο) ήταν 0,57 (μη στατιστικά σημαντική διαφορά). Η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της φάσης σταθεροποίησης (μέχρι 26 εβδομάδες) με αριπιπραζόλη ήταν 3,2 kg, και μια περαιτέρω μέση αύξηση της τάξης των 2,2 kg για αριπιπραζόλη σε σύγκριση με 0,6 kg για το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε στη δεύτερη φάση (16 εβδομάδες) της δοκιμής. Εξωπυραμидικά συμπτώματα αναφέρθηκαν κυρίως κατά την φάση της σταθεροποίησης σε 17 % των ασθενών, με το 6,5 % να παρουσιάζει συμπτώματα τρόμου.

Τικ που σχετίζονται με το σύνδρομο Tourette σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2)

Η αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης μελετήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο Tourette (αριπιπραζόλη: n = 99, εικονικό φάρμακο: n = 44) σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 8 εβδομάδων, χρησιμοποιώντας για τις ομάδες ένα σχήμα θεραπευτικής αγωγής σταθερής δόσης με βάση το βάρος, έναντι του εύρους δόσεων από 5 mg/ημέρα έως 20 mg/ημέρα, και με δόση έναρξης 2 mg. Οι ασθενείς ήταν από 7 έως 17 ετών και παρουσίασαν μέσο όρο βαθμολογίας 30 στο Total Tic Score της κλίμακας Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS) στην αρχική τιμή. Η αριπιπραζόλη επέδειξε βελτίωση στη μεταβολή του TTS-YGTSS από την αρχική τιμή έως την 8η εβδομάδα κατά 13,35, για την ομάδα χαμηλής δόσης (5 mg ή 10 mg), και κατά 16,94 για την ομάδα υψηλής δόσης (10 mg ή 20 mg), σε σύγκριση με μια βελτίωση κατά 7,09 που σημειώθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης σε παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο Tourette (αριπιπραζόλη: n = 32, εικονικό φάρμακο: n = 29) αξιολογήθηκε, επίσης, με ένα ευέλικτο εύρος δόσεων από 2 mg/ημέρα έως 20 mg/ημέρα και δόση έναρξης 2 mg, σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 10 εβδομάδων, η οποία διεξήχθη στη Νότια Κορέα. Οι ασθενείς ήταν από 6 έως 18 ετών και παρουσίασαν μέσο όρο βαθμολογίας 29 στο TTS-YGTSS στην αρχική τιμή. Η ομάδα της αριπιπραζόλης επέδειξε βελτίωση κατά 14,97 στη μεταβολή του TTS-YGTSS από την αρχική τιμή έως τη 10^η εβδομάδα, σε σύγκριση με μια βελτίωση κατά 9,62 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η κλινική συνάφεια για την αποτελεσματικότητα των ευρημάτων δεν έχει τεκμηριωθεί για καμία από αυτές τις δύο βραχυπρόθεσμες δοκιμές, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος της επίδρασης της θεραπευτικής αγωγής σε σύγκριση με τη μεγάλη επίδραση του εικονικού φαρμάκου και τις ασαφείς επιδράσεις σχετικά με την ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροπρόθεσμα στοιχεία, όσον αφορά

την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αριπιπραζόλης για αυτή τη χαρακτηριζόμενη από διακυμάνσεις διαταραχή.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των δοκιμών με την αριπιπραζόλη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της σχιζοφρένειας και στη θεραπεία της διπολικής συναισθηματικής διαταραχής (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η αριπιπραζόλη απορροφάται καλά, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται μέσα σε 3-5 ώρες από τη χορήγηση. Η αριπιπραζόλη υφίσταται ελάχιστο προ-συστηματικό μεταβολισμό. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά από τη λήψη δισκίων από το στόμα είναι 87 %. Γεύμα πλούσιο σε λίπη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης.

Κατανομή

Η αριπιπραζόλη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα με φαινομενικό όγκο κατανομής 4,9 l/kg, που δείχνει εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η αριπιπραζόλη και η δεϋδρο-αριπιπραζόλη είναι συνδεδεμένα με τις πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99 %, συνδεδεμένο κυρίως με την αλβουμίνη.

Βιομετασχηματισμός

Η αριπιπραζόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ κυρίως με τρεις οδούς βιομετατροπής: αφυδρογόνωση, υδροξυλίωση και N-αποαλκυλίωση. Με βάση δοκιμές in vitro, τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2D6 είναι υπεύθυνα για την αφυδρογόνωση και υδροξυλίωση της αριπιπραζόλης και η N-αποαλκυλίωση καταλύεται από το CYP3A4. Η αριπιπραζόλη είναι το επικρατέστερο μόριο φαρμακευτικού προϊόντος στη συστηματική κυκλοφορία. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η δεϋδρο-αριπιπραζόλη, ο ενεργός μεταβολίτης, αντιπροσωπεύει περίπου το 40 % του AUC της αριπιπραζόλης στο πλάσμα.

Αποβολή

Οι μέσες τιμές ημιζωής αποβολής της αριπιπραζόλης είναι περίπου 75 ώρες σε ουσίες που προκαλούν εκτεταμένο μεταβολισμό του CYP2D6 και περίπου 146 ώρες σε ουσίες που προκαλούν ασθενή μεταβολισμό CYP2D6.

Η ολική κάθαρση του οργανισμού για την αριπιπραζόλη είναι 0,7 ml/min/kg, που είναι κυρίως ηπατική.

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση αριπιπραζόλης επισημασμένης με [¹⁴C], περίπου το 27 % της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και περίπου το 60 % στα κόπρανα. Λιγότερο από το 1 % της αναλλοίωτης αριπιπραζόλης αποβλήθηκε στα ούρα και περίπου το 18% ανακτήθηκε αναλλοίωτη στα κόπρανα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης και της δεϋδρο-αριπιπραζόλης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών ήταν παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων μετά από διόρθωση για τις διαφορές των σωματικών βαρών.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν διαφορές στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης μεταξύ υγιών ηλικιωμένων και νεότερων ενηλίκων, ούτε υπάρχει κάποια ανιχνεύσιμη επίδραση της ηλικίας, σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού των πασχόντων από σχιζοφρένεια.

Φύλο

Δεν υπάρχουν διαφορές στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης μεταξύ υγιών ανδρών και γυναικών ούτε παρατηρείται ανιχνεύσιμη επίδραση του φύλου σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού των πασχόντων από σχιζοφρένεια.

Κάπνισμα

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν αποκάλυψε κάποια ένδειξη για κλινικώς σημαντικές επιδράσεις από το κάπνισμα στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης.

Φυλή

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν αποκάλυψε κάποια ένδειξη για κλινικώς σημαντικές διαφορές που να συνδέονται με τη φυλή στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της αριπιπραζόλης και της δεϋδρο-αριπιπραζόλης βρέθηκαν να είναι παρόμοια σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο συγκρινόμενα με αυτά νεαρών υγιών εθελοντών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δοκιμή με εφάπαξ δόση σε άτομα με διάφορους βαθμούς κίρρωσης του ήπατος (Child-Pugh Classes A, B και C) δεν αποκάλυψαν σημαντική επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης και της δεϋδρο-αριπιπραζόλης, αλλά η δοκιμή περιλαμβάνει μόνο 3 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος Class C, που είναι ανεπαρκείς για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη μεταβολική τους ικανότητα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές δοκιμές φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Σημαντικές τοξικολογικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε δόσεις ή εκθέσεις που ήταν σημαντικά παραπάνω από τη μέγιστη ανθρώπινη δόση ή έκθεση που έδειχνε ότι οι ενέργειες αυτές ήταν περιορισμένες ή δεν είχαν καμία σχέση με την κλινική χρήση. Αυτές περιελάμβαναν: δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα του φλοιού των επινεφριδίων (συσσώρευση της χρωστικής λιποφουσκίνης και/ή απώλεια παρεγχυματικών κυττάρων) σε αρουραίους μετά από 104 εβδομάδες με δόσεις 20 έως 60 mg/kg/ημέρα (3 έως 10 φορές τη μέση τιμή της AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη μέγιστη προτεινόμενη δόση στον άνθρωπο) και αύξηση των καρκινωμάτων του φλοιού των επινεφριδίων και συνδυασμένων αδενωμάτων/καρκινωμάτων του φλοιού των επινεφριδίων σε θηλυκούς αρουραίους, με δόση 60 mg/kg/ημέρα (10 φορές τη μέση τιμή της AUC σταθεροποιημένης κατάστασης στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Η υψηλότερη έκθεση που δεν προκαλεί εμφάνιση όγκων σε θήλειες αρουραίους ήταν 7-πλάσια της έκθεσης στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δόση.

Ένα συμπληρωματικό εύρημα ήταν η χολολιθίαση, σαν αποτέλεσμα της καθίζησης των θεικών συζεύξεων των υδροξυ-μεταβολιτών της αριπιπραζόλης στη χολή των πιθήκων μετά από επαναλαμβανόμενες από του στόματος δόσεις 25 έως 125 mg/kg/ημέρα (1 έως 3 φορές τη μέση τιμή της AUC σταθεροποιημένης κατάστασης στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση ή 16 έως 81 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο βασιζόμενη σε mg/m²). Εν τούτοις, οι συγκεντρώσεις των

θεικών προϊόντων σύζευξης της υδροξυ-αριπιπραζόλης στη χολή του ανθρώπου στις μέγιστες προτεινόμενες δόσεις, 30 mg την ημέρα, δεν ήταν περισσότερο από 6 % των συγκεντρώσεων στη χολή που βρέθηκαν στους πιθήκους στη δοκιμή διάρκειας 39 εβδομάδων και είναι πολύ πιο κάτω (6 %) από τα όρια της in vitro διαλυτότητας.

Σε δοκιμές επαναλαμβανόμενης δόσης νεαρών αρουραίων και σκύλων, η εικόνα τοξικότητας της αριπιπραζόλης ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικα ζώα, και δεν υπήρξε ένδειξη νευροτοξικότητας ή ανεπιθύμητων ενεργειών στην ανάπτυξη.

Με βάση τα αποτελέσματα μιας πλήρους σειράς καθιερωμένων ελέγχων γονοτοξικότητας, η αριπιπραζόλη θεωρήθηκε ότι δεν είναι γονοτοξική. Η αριπιπραζόλη δεν επιβάρυνε τη γονιμότητα σε δοκιμές τοξικότητας αναπαραγωγής. Αναπτυξιακή τοξικότητα, περιλαμβανομένων της δόσο-εξαρτώμενης καθυστερημένης εμβρυϊκής οστεοποίησης και των πιθανών τερατογενετικών ενεργειών, παρατηρήθηκε σε αρουραίους σε δόσεις που έχουν ως αποτέλεσμα έκθεση σε επίπεδα χαμηλότερα της θεραπευτικής δόσης (με βάση την AUC) και σε κουνέλια σε δόσεις που οδηγούν σε έκθεση 3 και 11 φορές τη μέση τιμή της AUC σταθεροποιημένης κατάστασης στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Παρατηρήθηκε μητρική τοξικότητα, σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που προκαλούν αναπτυξιακή τοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κοινά

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (type 101)

Άμυλο αραβοσίτου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

Στεατικό μαγνήσιο

Δισκία 10mg και 30mg

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

15mg tablets

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) από OPA/Al/PVC-Al, κουτιά των 14, 28, 30 56, 60, 84 και 90 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα

Τηλ.: 2106413160

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zykalor 10mg/tab: 51964/29-06-2016

Zykalor 15mg/tab: 51965/29-06-2016

Zykalor 30mg/tab: 51966/29-06-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

29-06-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2019