

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arispra 5 mg δισκία
Arispra 10 mg δισκία
Arispra 15 mg δισκία
Arispra 30 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Arispra 5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg αριπιπραζόλης.

Arispra 10 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg αριπιπραζόλης.

Arispra 15 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg αριπιπραζόλης.

Arispra 30 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg αριπιπραζόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Arispra 5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 29,94 mg λακτόζης.

Arispra 10 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg λακτόζης.

Arispra 15 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 89,83 mg λακτόζης.

Arispra 30 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 180,01 mg λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Arispra δισκία 5 mg:

Χρώματος μπλε, στρογγυλά δισκία με λοξοτομημένα άκρα και πιθανά στίγματα πιο σκούρου και πιο ανοικτού χρώματος (διάμετρος: 5 mm, πάχος: 1,4–2,4 mm).

Arispra δισκία 10 mg:

Χρώματος ανοικτού ροζ, παραλληλόγραμμα δισκία με πιθανά στίγματα πιο σκούρου και πιο ανοικτού χρώματος και χαραγμένα με την ένδειξη A10 στη μία όψη (μήκος: 8 mm, πλάτος: 4,5 mm, πάχος: 2,1–3,1 mm).

Arispra δισκία 15 mg:

Χρώματος ανοικτού κίτρινου έως καφεκίτρινου, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα δισκία με

λοξοτομημένα άκρα και πιθανά στίγματα πιο σκούρου και πιο ανοικτού χρώματος και χαραγμένα με την ένδειξη A15 στη μία όψη (διάμετρος: 7,5 mm, πάχος: 2,5–3,7 mm).

Arisprra δισκία 30 mg:

Χρώματος ανοικτού ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία με λοξοτομημένα άκρα και πιθανά στίγματα πιο σκούρου και πιο ανοικτού χρώματος και χαραγμένα με την ένδειξη A30 στη μία όψη (διάμετρος: 9 mm, πάχος: 3,9–5,3 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Σχιζοφρένεια: η συνιστώμενη δόση έναρξης για το Arisprra είναι 10 ή 15 mg/ημέρα με δόση συντήρησης 15 mg/ημέρα χορηγούμενα σε ένα εφάπαξ ημερησίως σχήμα ανεξαρτήτως γευμάτων.

Το Arisprra είναι αποτελεσματικό σε εύρος δόσεων από 10 έως 30 mg/ημέρα. Δεν έχει καταδειχθεί αυξημένη αποτελεσματικότητα με δόσεις υψηλότερες της ημερήσιας δόσης των 15 mg παρότι μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από υψηλότερη δόση. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 mg.

Μανιακά επεισόδια σε Διπολική Διαταραχή I: η συνιστώμενη δόση έναρξης του Arisprra είναι 15 mg χορηγούμενα σε ένα εφάπαξ ημερησίως σχήμα ανεξαρτήτως γευμάτων ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού (βλ. 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 I: για την πρόληψη υποτροπής μανιακών επεισοδίων σε ασθενείς, που λαμβάνουν αριπιπραζόλη ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού, να συνεχίζεται η θεραπεία στην ίδια δόση. Προσαρμογές της ημερήσιας δοσολογίας, συμπεριλαμβανομένης της 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 Arisprra είναι 10 mg/ημέρα χορηγούμενα σε ένα εφάπαξ ημερησίως σχήμα ανεξαρτήτως γευμάτων. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 2 mg (χρησιμοποιώντας πόσιμο διάλυμα αριπιπραζόλης 1 mg/ml) για 2 ημέρες, με τιτλοποίηση σε 5 mg για 2 επιπλέον ημέρες προκειμένου να επιτευχθεί η συνιστώμενη ημερήσια δόση των 10 mg. Όταν κρίνεται κατάλληλο, επακόλουθες αυξήσεις της δόσης πρέπει να χορηγούνται σε προσαυξήσεις των 5 mg χωρίς να υπερβαίνεται η μέγιστη ημερήσια δόση των 30 mg (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Arisprra 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 Arisprra δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας κάτω των 15 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Μανιακά επεισόδια σε Διπολική Διαταραχή I σε εφήβους ηλικίας 13 ετών και άνω: η συνιστώμενη δόση για το Arisprra είναι 10 mg/ημέρα χορηγούμενα σε ένα εφάπαξ ημερησίως σχήμα ανεξαρτήτως γευμάτων. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με 2 mg (χρησιμοποιώντας πόσιμο διάλυμα αριπιπραζόλης 1 mg/ml) για 2 ημέρες, με τιτλοποίηση σε 5 mg για 2 επιπλέον ημέρες προκειμένου να επιτευχθεί η συνιστώμενη ημερήσια δόση των 10 mg.

Η κατάλληλη δοσολογία σε εφήβους κατά την έναρξη της θεραπείας (2 mg/ημέρα για 2 ημέρες) με δισκία Arisprra δεν μπορεί να διασφαλιστεί. Η κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή (π.χ. διάλυμα 1 mg/ml) του Arisprra δεν είναι διαθέσιμη. Πρέπει να χρησιμοποιείται ένα εναλλακτικό προϊόν με την ίδια δραστική ουσία.

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 ημερήσια δόση 30 mg σχετίζεται με ουσιαστικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σημαντικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων σχετικών με EPS (εξωπυραμιδικά συμπτώματα), υπνηλίας, κόπωσης και αύξησης σωματικού βάρους (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, δόσεις υψηλότερες από 10 mg/ημέρα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και υπό στενή κλινική παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1). Οι νεαρότεροι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με αριπιπραζόλη. Συνεπώς, το Arisprra δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 13 ετών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ευερεθιστότητα σχετιζόμενη με αυτιστική διαταραχή: η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Arisprra σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τικ που σχετίζονται με το σύνδρομο Tourette: η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Arisprra σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 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 προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τον καθορισμό συστάσεων. Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση δόσεων πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ωστόσο, η μέγιστη ημερήσια δόση των 30 mg πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Arisprra στη θεραπεία της σχιζοφρένειας ή των μανιακών επεισοδίων σε Διπολική Διαταραχή I σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερους δεν έχει αποδειχθεί. Λόγω της αυξημένης ευαισθησίας της πληθυσμιακής αυτής ομάδας, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης έναρξης όταν οι κλινικοί παράγοντες το δικαιολογούν (βλ.

παράγραφο 4.4).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για τις γυναίκες ασθενείς σε σύγκριση με τους άνδρες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Καπνιστές

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

Προσαρμογές της δόσης λόγω αλληλεπιδράσεων

Όταν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 ή CYP2D6 με αριπιπραζόλη, η δόση της αριπιπραζόλης πρέπει να μειώνεται. Όταν ο αναστολέας του CYP3A4 ή CYP2D6 αποσύρεται από τη θεραπεία συνδυασμού, η δόση της αριπιπραζόλης πρέπει στη συνέχεια να αυξηθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με αριπιπραζόλη, η δόση της αριπιπραζόλης πρέπει να αυξάνεται. Όταν ο επαγωγέας του CYP3A4 αποσύρεται από τη θεραπεία συνδυασμού, η δόση της αριπιπραζόλης πρέπει στη συνέχεια να μειωθεί στη συνιστώμενη δόση (βλ.παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Το Agispra προορίζεται για από 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 τη διάρκεια της αντιψυχωσικής θεραπείας, η βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενή μπορεί να πάρει αρκετές ημέρες έως και μερικές εβδομάδες. Σε όλη την περίοδο αυτή οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση.

Αυτοκτονικότητα

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

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Η αριπιπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή 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 φαρμακευτικά προϊόντα περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ). Δεδομένου ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά συχνά προσέρχονται με επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, πρέπει να προσδιορίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Παράταση του διαστήματος QT

Σε κλινικές δοκιμές με αριπιπραζόλη, 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 του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.8).

Οψιμη Βραδυκινησία

Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας ενός έτους ή λιγότερο, υπήρξαν όχι συχνές αναφορές εμφανιζόμενης εξαιτίας της θεραπείας δυσκινησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Αν κάποιος ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας ενόσω λαμβάνει θεραπεία με αριπιπραζόλη, πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης ή διακοπή της λήψης (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα αυτά μπορεί προσωρινά να επιδεινωθούν ή μπορεί ακόμα και να εμφανισθούν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Άλλα εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές με αριπιπραζόλη παρατηρήθηκαν ακαθησία και Παρκινσονισμός. Εάν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα άλλων ΕΠΣ (εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων) σε ασθενή που λαμβάνει αριπιπραζόλη, πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης και στενή κλινική παρακολούθηση.

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (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, μεταβολή της νοητικής 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 του ΚΝΣ, όλα τα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης, πρέπει να διακόπτονται.

Επιληπτικές κρίσεις

Σε κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν όχι συχνά περιστατικά 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 με καταστάσεις που σχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις (βλ. 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 τη νόσο Alzheimer, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη ήταν 3,5% σε σύγκριση με το 1,7% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Αν και τα αίτια θανάτου διέφεραν, οι περισσότεροι θάνατοι φάνηκε ότι ήταν είτε καρδιαγγειακής (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιος θάνατος) είτε λοιμώδους φύσης (π.χ. πνευμονία) (βλ. 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 λάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη ανέφερε αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στις δοκιμές αυτές. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, σε μια από τις δοκιμές αυτές, στη δοκιμή καθορισμένης δόσης, υπήρξε σημαντική σχέση δόσης-απόκρισης για τις αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη (βλ. παράγραφο 4.8). Η αριπιπραζόλη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια.

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία, μερικές φορές ακραία και σχετιζόμενη με κετοξέωση ή υπερωσμωτικό κόμα ή θάνατο, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άτυπα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης. Παράγοντες κινδύνου που πιθανόν να προδιαθέτουν τους ασθενείς έναντι σοβαρών επιπλοκών συμπεριλαμβάνουν παχυσαρκία και οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Σε κλινικές δοκιμές με αριπιπραζόλη, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία (περιλαμβανομένου του διαβήτη) ή στις μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές γλυκαιμίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ακριβείς εκτιμήσεις του κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη και με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά δεν είναι διαθέσιμες για να επιτρέψουν άμεσες συγκρίσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιαδήποτε αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και εξασθένιση) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπερευαισθησία

Με την αριπιπραζόλη είναι δυνατό να εκδηλωθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που χαρακτηρίζονται από αλλεργικά συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8).

Αύξηση σωματικού βάρους

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

Δυσφαγία

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

Παθολογική χαρτοπαιξία και άλλες διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Οι ασθενείς ενδέχεται να βιώσουν αυξημένες παρορμήσεις, ειδικά για χαρτοπαιξία, και αδυναμία ελέγχου αυτών των παρορμήσεων ενόσω λαμβάνουν αριπιπραζόλη. Άλλες παρορμήσεις, που έχουν

αναφερθεί, περιλαμβάνουν: αυξημένη σεξουαλική παρόρμηση, καταναγκαστικές αγορές, κραιπάλη φαγητού ή καταναγκαστική κατανάλωση φαγητού, 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, καταναγκαστικών αγορών, κραιπάλης φαγητού ή καταναγκαστικής κατανάλωσης φαγητού, ή άλλων παρορμήσεων κατά τη θεραπεία με αριπιπραζόλη. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τα συμπτώματα σχετικά με τον έλεγχο των παρορμήσεων μπορεί να συσχετίζονται με την υποκείμενη διαταραχή. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, αναφέρθηκε ότι οι παρορμήσεις σταμάτησαν όταν μειώθηκε η δόση ή όταν διακόπηκε η χορήγηση του φαρμάκου. Οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων μπορεί να οδηγήσουν σε πρόκληση βλάβης στον ασθενή ή σε άλλους εάν δεν διαγνωσθούν. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή ακόμα και διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου, εάν ο ασθενής αναπτύξει τέτοιου είδους παρορμήσεις ενόσω λαμβάνει αριπιπραζόλη (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με συννοσηρότητα Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής- Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)

Παρά την υψηλή συχνότητα συννοσηρότητας Διπολικής Διαταραχής I και ΔΕΠΥ, είναι διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα ως προς την ασφάλεια για την ταυτόχρονη χρήση αριπιπραζόλης και διεγερτικών. Ως εκ τούτου, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συγχωρηγούνται.

Πτώσεις

Η αριπιπραζόλη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, κινητική και αισθητηριακή αστάθεια, που μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις. Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας μικρότερης δόσης έναρξης (π.χ. ηλικιωμένοι ή εξασθενημένοι ασθενείς) (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Agispra περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λόγω του ανταγωνισμού της με τους α1-αδρενεργικούς υποδοχείς, η αριπιπραζόλη πιθανόν να ενισχύει τη δράση ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επειδή η αριπιπραζόλη δρα κυρίως στο ΚΝΣ, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η αριπιπραζόλη χορηγείται σε συνδυασμό με οινόπνευμα (αλκοόλ) ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα του ΚΝΣ με αλληλεπικαλυπτόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως η καταστολή (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν η αριπιπραζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Πιθανή επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αριπιπραζόλη

Ένας αποκλειστής του γαστρικού οξέος, ο ανταγωνιστής H₂ φαμοτιδίνη, μειώνει την ταχύτητα απορρόφησης της αριπιπραζόλης αλλά η επίδραση αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Η αριπιπραζόλη μεταβολίζεται μέσω πολλαπλών οδών 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 σε υγιείς εθελοντές, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 (κινιδίνη) αύξησε την AUC της αριπιπραζόλης κατά 107%, ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Η AUC και η C_{max} της

δεϋδρο-αριπιπραζόλης, του ενεργού μεταβολίτη, μειώθηκαν κατά 32% και 47%, αντίστοιχα. Η δόση της αριπιπραζόλης πρέπει να μειωθεί περίπου στο μισό της συνταγογραφούμενης δόσης όταν η αριπιπραζόλη συγχρησιμοποιείται με κινιδίνη. Άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6, όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη, μπορεί να αναμένεται να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και γι' αυτό πρέπει να γίνονται παρόμοιες μειώσεις στη δόση.

Κετοκοναζόλη και άλλοι αναστολείς του CYP3A4

Σε μια κλινική δοκιμή σε υγιείς εθελοντές, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 (κετοκοναζόλη) αύξησε την AUC και τη C_{max} της αριπιπραζόλης κατά 63% και 37%, αντίστοιχως. Η AUC και η C_{max} της δεϋδρο-αριπιπραζόλης, αυξήθηκαν κατά 77% και 43%, αντίστοιχως. Σε άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα στο CYP2D6, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις αριπιπραζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνες στα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα στο CYP2D6. Όταν εξετάζεται ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης ή άλλου ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 με την αριπιπραζόλη, τα ενδεχόμενα οφέλη πρέπει να υπερिσχύουν των ενδεχόμενων κινδύνων για τον ασθενή. Όταν η κετοκοναζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με αριπιπραζόλη, η δόση της αριπιπραζόλης πρέπει να μειώνεται περίπου στο μισό της συνταγογραφούμενης δόσης. Άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, όπως η ιτρακοναζόλη και οι αναστολείς πρωτεάσης του HIV μπορεί να αναμένεται να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και γι' αυτό πρέπει να γίνονται παρόμοιες μειώσεις στη δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Μετά τη διακοπή του αναστολέα του CYP2D6 ή CYP3A4, η δόση της αριπιπραζόλης πρέπει να αυξάνεται στο επίπεδο που ήταν πριν από την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας. Όταν χρησιμοποιούνται ασθενείς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη) ή του CYP2D6 (π.χ. εσιταλοπράμη) ταυτόχρονα με αριπιπραζόλη, μπορεί να αναμένονται μέτριες αυξήσεις των συγκεντρώσεων της αριπιπραζόλης στο πλάσμα.

Καρβαμαζεπίνη και άλλοι επαγωγείς του CYP3A4

Μετά την ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του 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 της αριπιπραζόλης (30 mg) όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. Παρομοίως, οι γεωμετρικές μέσες τιμές της C_{max} και της AUC της δεϋδρο-αριπιπραζόλης μετά από συγχρηγήγηση με καρβαμαζεπίνη ήταν 69% και 71% χαμηλότερες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με αυτές μετά από μονοθεραπεία με αριπιπραζόλη. Η δόση της αριπιπραζόλης πρέπει να διπλασιάζεται όταν η αριπιπραζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με καρβαμαζεπίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση αριπιπραζόλης με άλλους επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη και υπερικό (St. John's Wort)) μπορεί να αναμένεται να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και γι' αυτό πρέπει να γίνονται παρόμοιες αυξήσεις στη δόση. Μετά τη διακοπή των ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, η δόσογία της αριπιπραζόλης πρέπει να μειώνεται στη συνιστώμενη δόση.

Βαλπροϊκό και λίθιο

Όταν συγχρηγήγηση είτε βαλπροϊκό είτε λίθιο μαζί με αριπιπραζόλη, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική αλλαγή στις συγκεντρώσεις της αριπιπραζόλης και επομένως δεν είναι απαραίτητο να γίνει προσαρμογή της δόσης όταν χορηγείται είτε βαλπροϊκό είτε λίθιο με αριπιπραζόλη.

Πιθανή επίδραση της αριπιπραζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

Σύνδρομο σεροτονίνης

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες δοκιμές με αριπιπραζόλη σε έγκυες γυναίκες. Έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες, ωστόσο, δεν κατέστη δυνατόν να τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση με την αριπιπραζόλη. Μελέτες σε ζώα δεν αποκλείουν πιθανή τοξικότητα στην ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Στις ασθενείς πρέπει να δίδεται η συμβουλή να αναφέρουν στο γιατρό τους εάν μείνουν έγκυες ή προτίθενται να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια στον άνθρωπο και της ανησυχίας που προκύπτει από τις μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος σαφώς δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Νεογνά που εκτέθηκαν σε αντιψυχωσικά (περιλαμβανομένης της αριπιπραζόλης) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων περιλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορούν να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρταση, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια, ή διαταραχή στη σίτιση. Κατά συνέπεια, τα νεογνά πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Θηλασμός

Η αριπιπραζόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο 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 επηρεάζει τη γονιμότητα βάσει δεδομένων 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 επιδράσεων στο νευρικό σύστημα και στην όραση, όπως καταστολή, υπνηλία, συγκοπή, θαμπή όραση, διπλωπία (βλ. 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 περισσότερους από το 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία από στόματος με αριπιπραζόλη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Όλες οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης: 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). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου δεν μπορεί να προσδιοριστεί καθώς αυτές προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές. Συνεπώς, η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών προσδιορίζεται ως «μη γνωστή».

	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λευκοπενία Ουδετεροπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αλλεργική αντίδραση (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοίδημα περιλαμβανομένων διογκωμένης γλώσσας, οιδήματος γλώσσας, οιδήματος προσώπου, κνησμός ή κνίδωση)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υπερπρολακτιναιμία	Διαβητικό υπερωσμωτικό κώμα Διαβητική κετοξέωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σακχαρώδης διαβήτης	Υπεργλυκαιμία	Υπονατρίαμια Ανορεξία Σωματικό βάρος μειωμένο Αύξηση σωματικού βάρους
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία Άγχος Ανησυχία	Κατάθλιψη Υπερσεξουαλικότητα	Απόπειρα αυτοκτονίας, ιδεασμός αυτοκτονίας και «επιτυχής» αυτοκτονία (βλ. παράγραφο 4.4) Παθολογική χαρτοπαιξία Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων Κραιπάλη φαγητού

			Καταναγκαστικές αγορές Ποριομανία Επιθετικότητα Διέγερση Νευρικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακαθυσία Εξωπυραμιδική διαταραχή Τρόμος Κεφαλαλγία Καταστολή Υπνηλία Ζάλη	Βραδυκίνησία Δυστονία	Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS) Σπασμός γενικευμένης επιληψίας Σύνδρομο σεροτονίνης Διαταραχή λόγου
Οφθαλμικές διαταραχές	Όραση θαμπή	Διπλωπία Φωτοφοβία	Κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία	Αιφνίδιος θάνατος άγνωστης αιτιολογίας Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου Παράταση του διαστήματος QT Κοιλιακές αρρυθμίες Καρδιακή ανακοπή Βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση	Φλεβική θρομβοεμβολή (περιλαμβανομένων πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης) Υπέρταση Συγκοπή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Λόξυγκας	Πνευμονία από εισρόφηση Λαρυγγόσπασμος Σπασμός στοματοφάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ναυτία Υπερέκκριση σιέλου Έμετος		Παγκρεατίτιδα Δυσφαγία Διάρροια Κοιλιακή δυσφορία Δυσφορία στομάχου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατίτιδα Ίκτερος Αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης (ALT) Αυξημένη Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση

			(AST) Αυξημένη γ- γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα Αντίδραση φωτοευαισθησίας Αλωπεκία Υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Ραβδομύλωση Μυαλγία Δυσκαμψία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ακράτεια ούρων Κατακράτηση ούρων
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου			Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλ. παράγραφο 4.6)
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			Γλυκόζη αίματος αυξημένη Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αυξημένη Διακύμανση γλυκόζης αίματος Κρεατινοφωσφοκινάση αυξημένη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ενήλικες

Εξωπυραμидικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Σχιζοφρένεια: σε μια μακροχρόνια ελεγχόμενη δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη παρουσίασαν συνολικά μικρότερη συχνότητα εμφάνισης (25,8%) ΕΠΣ περιλαμβανομένων Παρκινσονισμού, ακαθησίας, δυστονίας και δυσκινήσιος σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με αλοπεριδόλη (57,3%). Σε μια μακροχρόνια δοκιμή διάρκειας 26 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η επίπτωση ΕΠΣ ήταν 19% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη και 13,1% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό

φάρμακο. Σε μια άλλη μακροχρόνια ελεγχόμενη δοκιμή διάρκειας 26 εβδομάδων, η επίπτωση ΕΠΣ ήταν 14,8% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη και 15,1% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολανζαπίνη.

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

Ακαθησία

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, η επίπτωση 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, παρατεταμένες μη φυσιολογικές συσπάσεις μυϊκών ομάδων, μπορεί να εμφανισθούν σε ευαίσθητα άτομα κατά τις πρώτες λίγες ημέρες της θεραπείας. Τα συμπτώματα δυστονίας περιλαμβάνουν: σπασμούς των μυών του λαιμού, μερικές φορές εξελισσόμενοι σε συσφιγτικό αίσθημα λαιμού, δυσκολία κατάποσης, δυσκολία αναπνοής, και/ή 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 φαρμακευτικών προϊόντων 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, παρατηρήθηκε με τη χρήση αριπιπραζόλης τόσο αύξηση όσο και μείωση της προλακτίνης ορού σε σύγκριση με την αρχική τιμή (παράγραφος 5.1).

Εργαστηριακές παράμετροι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σχιζοφρένεια σε εφήβους ηλικίας 15 ετών και άνω

Σε μια βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή που περιελάμβανε 302 εφήβους (13-17 ετών) με σχιζοφρένεια, η συχνότητα και το είδος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων εκτός από τις ακόλουθες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα σε εφήβους που έλαβαν αριπιπραζόλη απ' ότι 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Το προφίλ ασφάλειας σε μια ανοιχτής επισήμανσης δοκιμή επέκτασης διάρκειας 26 εβδομάδων ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στη βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή. Το προφίλ ασφάλειας μίας μακροχρόνιας, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής ήταν επίσης παρόμοιο εκτός από τις ακόλουθες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα σε σχέση με τους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο: μειωμένο βάρος, αυξημένη ινσουλίνη

αίματος, αρρυθμία, και λευκοπενία αναφέρθηκαν συχνά ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Στο γενικό σύνολο του πληθυσμού εφήβων με σχιζοφρένεια (13–17 ετών) με έκθεση περισσότερο από 2 χρόνια, η επίπτωση χαμηλών επιπέδων προλακτίνης ορού σε κορίτσια (< 3 ng/ml) και σε αγόρια (< 2 ng/ml) ήταν 29,5% και 48,3%, αντίστοιχα.

Στον πληθυσμό εφήβων με σχιζοφρένεια (13-17 ετών) με έκθεση σε 5 έως 30 mg αριπιπραζόλης για έως και 72 μήνες, η επίπτωση χαμηλών επιπέδων προλακτίνης ορού σε κορίτσια (< 3 ng/ml) και σε αγόρια (< 2 ng/ml) ήταν 25,6% και 45%, αντίστοιχα.

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

Μανιακά επεισόδια σε Διπολική Διαταραχή I σε εφήβους ηλικίας 13 ετών και άνω

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

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

Οι μέσες μεταβολές στο σωματικό βάρος σε εφήβους με Διπολική Διαταραχή 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 υπνηλία και 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 έως και 30 εβδομάδες, οι επιπτώσεις χαμηλών επιπέδων προλακτίνης ορού σε κορίτσια (< 3 ng/ml) και σε αγόρια (< 2 ng/ml) ήταν 28,0% και 53,3%, αντίστοιχα.

Παθολογική χαρτοπαιξία και άλλες διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Παθολογική χαρτοπαιξία, υπερσεξουαλικότητα, καταναγκαστικές αγορές και κραιπάλη φαγητού ή καταναγκαστική κατανάλωση φαγητού μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αριπιπραζόλη (βλ. 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 υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, διαπιστώθηκαν ακούσιες και εκούσιες οξείες υπερδοσολογίες με μονοθεραπεία αριπιπραζόλης σε ενήλικες ασθενείς με αναφερθείσες δόσεις που εκτιμώνται έως 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 ακούσιας

υπερδοσολογίας με μονοθεραπεία αριπιπραζόλης (έως και 195 mg) σε παιδιά χωρίς θανάτους. Τα δυναμικά ιατρικά σοβαρά σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν υπνηλία, παροδική απώλεια συνείδησης και εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να επικεντρώνεται στην υποστηρικτική θεραπεία, με διατήρηση της επάρκειας των αεραγωγών, του καλού αερισμού και της οξυγόνωσης, και στη συμπτωματική αντιμετώπιση. Πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα εμπλοκής πολλών φαρμακευτικών προϊόντων. Γι' αυτό πρέπει να ξεκινάει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση και πρέπει να περιλαμβάνει διαρκή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για την ανίχνευση πιθανών αρρυθμιών. Μετά από οποιαδήποτε διαπιστωμένη ή ύποπτη υπερδοσολογία με αριπιπραζόλη, ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται υπό συνεχή στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση μέχρις ότου αναρρώσει.

Ενεργός άνθρακας (50 g), χορηγούμενος μια ώρα μετά την αριπιπραζόλη, μείωσε 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.

Αιμοκάθαρση

Αν και δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της αιμοκάθαρσης στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με αριπιπραζόλη, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό 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: Ψυχοληπτικά, άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX12

Μηχανισμός δράσης

Έχει προταθεί ότι η αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης στη σχιζοφρένεια και στη Διπολική Διαταραχή I επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση ενός συνδυασμού μερικού αγωνισμού στους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2 και της σεροτονίνης 5-HT_{1A} και ανταγωνισμού των υποδοχέων της σεροτονίνης 5-HT_{2A}. Η αριπιπραζόλη εμφάνισε ανταγωνιστικές ιδιότητες σε μοντέλα ζώων ντοπαμινεργικής υπερδραστηριότητας και αγωνιστικές ιδιότητες σε μοντέλα ζώων ντοπαμινεργικής υποδραστηριότητας. *In vitro*, η αριπιπραζόλη έδειξε υψηλή συγγένεια σύνδεσης για τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2 και D3, της σεροτονίνης 5-HT_{1A} και 5-HT_{2A} και μέτρια συγγένεια για τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D4, της σεροτονίνης 5-HT_{2C} και 5-HT₇, τους άλφα 1 αδρενεργικούς και τους H1 ισταμινικούς υποδοχείς. Η αριπιπραζόλη επίσης έδειξε μέτρια συγγένεια σύνδεσης για τα σημεία επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και όχι αξιοσημείωτη συγγένεια για 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 ¹¹C-ρακλοπρίδης, προσδέτη του υποδοχέα D2/D3, 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 ασθενείς με σχιζοφρένεια, που παρουσίαζαν 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 συνεχιζόμενης 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 κλιμάκων 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 με χρόνια σχιζοφρένεια, η ομάδα της αριπιπραζόλης παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του ποσοστού υποτροπής, 34% στην ομάδα της αριπιπραζόλης και 57% στο εικονικό φάρμακο.

Αύξηση σωματικού βάρους

Σε κλινικές δοκιμές η αριπιπραζόλη δεν έδειξε να προκαλεί κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους. Σε μια ελεγχόμενη με ολανζαπίνη, διπλά-τυφλή, πολυεθνική μελέτη για σχιζοφρένεια, διάρκειας 26 εβδομάδων που περιέλαβε 314 ενήλικες ασθενείς και της οποίας το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η αύξηση σωματικού βάρους, σημαντικά λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη (n = 18, ή 13% των αξιολογήσιμων ασθενών) εμφάνισαν αύξηση σωματικού βάρους κατά 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 των 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 προλακτίνης αξιολογήθηκαν σε όλες τις δοκιμές για όλες τις δόσεις αριπιπραζόλης (n = 28.242). Η συχνότητα εμφάνισης υπερπρολακτιναιμίας ή αύξησης της προλακτίνης ορού σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη (0,3%) ήταν παρόμοιες με εκείνες των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,2%). Για ασθενείς που λάμβαναν αριπιπραζόλη, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 42 ημέρες και η διάμεση διάρκεια ήταν 34 ημέρες.

Η συχνότητα εμφάνισης υπερπρολακτιναιμίας ή μείωσης της προλακτίνης ορού σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη ήταν 0,4%, σε σύγκριση με 0,2% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Για ασθενείς που λάμβαναν αριπιπραζόλη, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 30 ημέρες και η διάμεση διάρκεια ήταν 194 ημέρες.

Μανιακά Επεισόδια σε Διπολική Διαταραχή I

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές μονοθεραπείας, μεταβλητής δόσης, διάρκειας 3 εβδομάδων που περιελάμβαναν ασθενείς με μανιακό ή μεικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής I, η αριπιπραζόλη κατέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση των

μανιακών επεισοδίων για χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων. Οι δοκιμές αυτές περιελάμβαναν ασθενείς με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά και με ή χωρίς ταχεία εναλλαγή φάσεων.

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

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό φάρμακο δοκιμές μονοθεραπείας, διάρκειας 12 εβδομάδων, σε ασθενείς με μανιακό ή μεικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής I, με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά, η αριπιπραζόλη κατέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 3 και διατήρηση του αποτελέσματος συγκρίσιμη με το λίθιο ή την αλοπεριδόλη την εβδομάδα 12. Η αριπιπραζόλη κατέδειξε επίσης συγκρίσιμο ποσοστό ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε υποχώρηση των συμπτωμάτων μανίας με το λίθιο ή την αλοπεριδόλη την εβδομάδα 12.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, διάρκειας 6 εβδομάδων που περιελάμβανε ασθενείς με μανιακό ή μεικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής I, με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά, οι οποίοι μερικώς δεν ανταποκρίνονταν στη μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό σε θεραπευτικά επίπεδα ορού για 2 εβδομάδες, η προσθήκη αριπιπραζόλης ως συμπληρωματική 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, διάρκειας 26 εβδομάδων, που παρατάθηκε για 74 εβδομάδες, σε μανιακούς ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση με αριπιπραζόλη κατά τη διάρκεια φάσης σταθεροποίησης πριν από την τυχαιοποίηση, η αριπιπραζόλη κατέδειξε υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη υποτροπής της διπολικής διαταραχής, κυρίως προλαμβάνοντας την υποτροπή της μανίας, αλλά απέτυχε να καταδείξει υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πρόληψη υποτροπής της κατάθλιψης.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, διάρκειας 52 εβδομάδων, σε ασθενείς με τρέχον μανιακό ή μεικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής I στους οποίους επιτεύχθηκε συνεχής ύφεση (συνολική βαθμολογία Y-MRS και MADRS ≤ 12) με αριπιπραζόλη (10 mg/ημέρα έως 30 mg/ημέρα) ως συμπληρωματική θεραπεία σε λίθιο ή βαλπροϊκό για 12 συνεχόμενες εβδομάδες, η συμπληρωματική θεραπεία με αριπιπραζόλη κατέδειξε υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου με κίνδυνο μειωμένο κατά 46% (αναλογία κινδύνου 0,54) στην πρόληψη υποτροπής της διπολικής διαταραχής και με κίνδυνο μειωμένο κατά 65% (αναλογία κινδύνου 0,35) στην πρόληψη υποτροπής της μανίας έναντι του συμπληρωματικού εικονικού φαρμάκου, αλλά απέτυχε να καταδείξει υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πρόληψη υποτροπής της κατάθλιψης. Συμπληρωματική θεραπεία με αριπιπραζόλη κατέδειξε υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μέτρηση της δευτερεύουσας έκβασης, βαθμολογία Σοβαρότητας Ασθένειας CGI-BP (μανία). Σε αυτή τη δοκιμή, οι ασθενείς κατατάχθηκαν από ερευνητές σε μονοθεραπεία ανοικτής επισήμανσης είτε λιθίου είτε βαλπροϊκού ώστε να προσδιοριστεί η μερική μη ανταπόκριση. Οι ασθενείς σταθεροποιήθηκαν για τουλάχιστον 12 συνεχόμενες εβδομάδες με το συνδυασμό αριπιπραζόλης και του ίδιου σταθεροποιητή διάθεσης. Στη συνέχεια οι 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 υποτροπής κατά Kaplan-Meier οποιουδήποτε επεισοδίου διάθεσης για το σκέλος της συμπληρωματικής θεραπείας ήταν 16% με αριπιπραζόλη + λίθιο και 18% με αριπιπραζόλη + βαλπροϊκό σε σύγκριση με 45% με εικονικό φάρμακο + λίθιο και 19% με εικονικό φάρμακο + βαλπροϊκό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σχιζοφρένεια σε εφήβους

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων που περιελάμβανε 302 εφήβους ασθενείς με σχιζοφρένεια (13-17 ετών), που παρουσίαζαν θετικά ή αρνητικά συμπτώματα, η

αριπιπραζόλη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά υψηλότερες βελτιώσεις των ψυχωσικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Σε υπο-ανάλυση εφήβων ασθενών ηλικίας μεταξύ 15 έως 17 ετών, που εκπροσωπούσε το 74% του συνολικού πληθυσμού της δοκιμής, παρατηρήθηκε διατήρηση του αποτελέσματος κατά την ανοιχτής επισήμανσης φάσης επέκτασης της δοκιμής διάρκειας 26 εβδομάδων.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 60 έως 89 εβδομάδων σε εφήβους (n=146, ηλικίας 13-17 ετών) με σχιζοφρένεια, υπήρχε μία στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής των ψυχωσικών συμπτωμάτων μεταξύ των ομάδων αριπιπραζόλης (19,39%) και εικονικού φαρμάκου (37,50%). Το σημείο εκτίμησης της αναλογίας κινδύνου ήταν 0,461 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,242-0,879) στο σύνολο του πληθυσμού. Στην ανάλυση των υποομάδων το σημείο εκτίμησης της αναλογίας κινδύνου ήταν 0,495 για άτομα ηλικίας 13 έως 14 ετών σε σχέση με 0,454 για άτομα ηλικίας 15 έως 17 ετών. Ωστόσο, η εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου στην ομάδα με τα πιο νεαρά άτομα (13-14 ετών) δεν ήταν ακριβής, αντικατοπτρίζοντας τον μικρότερο αριθμό ατόμων στην εν λόγω ομάδα (αριπιπραζόλη n=29, εικονικό φάρμακο n=12), και το διάστημα εμπιστοσύνης για αυτή 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 την αναλογία κινδύνου στην υποομάδα με τα μεγαλύτερα άτομα (αριπιπραζόλη n=69, εικονικό φάρμακο n=36) ήταν από 0,242 έως 0,879 και ως εκ τούτου ήταν δυνατόν να συναχθεί συμπέρασμα σχετικά με τη θεραπευτική δράση στους μεγαλύτερους ασθενείς.

Μανιακά επεισόδια σε Διπολική Διαταραχή 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), οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για Διπολική Διαταραχή I με μανιακά ή μικτά επεισόδια με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά και είχαν βαθμολογία Y-MRS ≥ 20 κατά την έναρξη. Μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας, 139 ασθενείς είχαν τρέχουσα διάγνωση συννοσηρότητας Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ).

Η αριπιπραζόλη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά τη 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 σχετιζόμενη συννοσηρότητα ΔΕΠΥ σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ΔΕΠΥ, όπου δεν υπήρχε καμία διαφορά από το εικονικό φάρμακο. Δεν αποδείχθηκε πρόληψη υποτροπής.

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες εξαιτίας της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με 30 mg ήταν εξωπυραμιδική διαταραχή (28,3%), υπνηλία (27,3%), κεφαλαλγία (23,2%), και ναυτία (14,1%). Η μέση αύξηση του σωματικού βάρους σε θεραπεία διάρκειας 30 εβδομάδων ήταν 2,9 kg σε σύγκριση με 0,98 kg σε 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 ανοιχτής επισήμανσης δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων. Η χορήγηση δόσης σε αυτές τις δοκιμές ξεκίνησε με 2 mg/ημέρα, αυξήθηκε στα 5 mg/ημέρα μετά από μια εβδομάδα, και αυξανόταν ανά 5 mg/ημέρα σε εβδομαδιαίες προσαυξήσεις μέχρι τη δόση στόχο. Περισσότεροι από το 75% των ασθενών ήταν ηλικίας μικρότερης των 13 ετών. Η αριπιπραζόλη παρουσίασε στατιστικά ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην υποκλίμακα Ευερεθιστότητας Ελέγχου Παρεκκλίνουσας Συμπεριφοράς. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν έχει τεκμηριωθεί. Το προφίλ ασφάλειας συμπεριελάμβανε αύξηση βάρους και αλλαγές στα επίπεδα προλακτίνης. Η διάρκεια της μακροχρόνιας μελέτης για την ασφάλεια περιορίστηκε στις 52 εβδομάδες. Στις ομαδοποιημένες δοκιμές, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη, η επίπτωση χαμηλών επιπέδων προλακτίνης ορού 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 σωματικού 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 σταθεροποίηση 13-26 εβδομάδων στην αριπιπραζόλη (2-15 mg/ημέρα) οι ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση είτε διατηρήθηκαν σε αριπιπραζόλη ή μετέβησαν σε εικονικό φάρμακο για επιπλέον 16 εβδομάδες. Τα ποσοστά υποτροπής κατά Kaplan-Meier την εβδομάδα 16 ήταν 35% για την αριπιπραζόλη και 52% για το εικονικό φάρμακο. Η αναλογία κινδύνου για υποτροπή εντός 16 εβδομάδων (αριπιπραζόλη/εικονικό φάρμακο) ήταν 0,57 (στατιστικά μη-σημαντική διαφορά). Η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της φάσης σταθεροποίησης (έως 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. Εξωπυραμιδικά συμπτώματα αναφέρθηκαν κυρίως κατά την φάση της σταθεροποίησης στο 17% των ασθενών, με το 6,5% να παρουσιάζει συμπτώματα τρόμου.

Τικ που σχετίζονται με το σύνδρομο Tourette σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. 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 διάρκειας 8 εβδομάδων χρησιμοποιώντας για τις ομάδες ένα σχήμα θεραπευτικής αγωγής σταθερής δόσης με βάση το σωματικό βάρος για εύρος δόσεων από 5 mg/ημέρα έως 20 mg/ημέρα και δόση έναρξης τα 2 mg. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας 7-17 ετών και παρουσίασαν μέσο όρο βαθμολογίας 30 στο Total Tic Score της κλίμακας Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS) κατά την έναρξη. 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 για 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 διάρκειας 10 εβδομάδων, η οποία διεξήχθη στη Νότια Κορέα. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας 6-18 ετών και παρουσίασαν μέση βαθμολογία 29 στη κλίμακα TTS-YGTSS κατά την έναρξη. Η ομάδα της αριπιπραζόλης επέδειξε βελτίωση κατά 14,97 στη μεταβολή της κλίμακας TTS-YGTSS από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 10, σε σύγκριση με μια βελτίωση κατά 9,62 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η κλινική σημασία για την αποτελεσματικότητα των ευρημάτων δεν έχει τεκμηριωθεί για καμία από αυτές τις δύο βραχυχρόνιες 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 μακροχρόνια δεδομένα, 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 μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει 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 εντός 3-5 ωρών από τη χορήγηση των δόσεων. Η αριπιπραζόλη υφίσταται ελάχιστο προ-συστηματικό

μεταβολισμό. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά από τη λήψη δισκίων από στόματος είναι 87%. Γεύμα πλούσιο σε λιπαρά δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η αριπιπραζόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ κυρίως μέσω τριών οδών βιομετασχηματισμού: 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. Σε 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 άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα στο CYP2D6 και περίπου 146 ώρες σε άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα στο CYP2D6.

Η ολική κάθαρση της αριπιπραζόλης από τον οργανισμό είναι 0,7 ml/min/kg, που είναι κυρίως ηπατική.

Μετά από μια εφάπαξ από 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 απεκκρίθηκε στα ούρα και περίπου το 18% ανακτήθηκε αναλλοίωτη στα κόπρανα.

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.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι

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

Κάπνισμα

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν αποκάλυψε κλινικά σημαντικές επιδράσεις από το κάπνισμα στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης.

Φυλή

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν έδειξε κλινικά 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 ατόμων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μελέτη με εφάπαξ δόση σε άτομα με διάφορους βαθμούς κίρρωσης του ήπατος (Child-Pugh κατηγορίες A, B και C) δεν αποκάλυψαν σημαντική επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης και της δεϋδρο-αριπιπραζόλης, αλλά η μελέτη περιέλαβε μόνο 3 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος κατηγορίας C, γεγονός το οποίο είναι ανεπαρκές για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη μεταβολική τους ικανότητα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες 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 μεγαλύτερες από τη μέγιστη ανθρώπινη δόση ή έκθεση, γεγονός που υπεδείκνυε ότι οι επιδράσεις αυτές ήταν περιορισμένες ή δεν είχαν καμία σημασία στην 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 (3πλάσια έως 10πλάσια της μέσης τιμής της AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη μέγιστη προτεινόμενη δόση για τον 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 (10πλάσια της μέσης τιμής της AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο). Η υψηλότερη έκθεση που δεν προκαλεί εμφάνιση όγκων σε θηλυκούς αρουραίους ήταν 7πλάσια της έκθεσης στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δόση.

Ένα επιπρόσθετο εύρημα ήταν η χολολιθίαση ως αποτέλεσμα της καθίζησης των θεικών συζευγμάτων των υδροξυ-μεταβολιτών της αριπιπραζόλης στη χολή των πιθήκων μετά από επαναλαμβανόμενες από στόματος χορηγήσεις δόσεων 25 έως 125 mg/kg/ημέρα (1 έως 3 φορές η μέση τιμή της AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση ή 16πλάσια έως 81πλάσια της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο βασιζόμενη σε mg/m²). Εντούτοις, 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 το 6% των συγκεντρώσεων στη χολή που βρέθηκαν στους πιθήκους σε μια μελέτη διάρκειας 39 εβδομάδων και είναι πολύ μικρότερες (6%) από τα όρια της *in vitro* διαλυτότητας.

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε νεαρούς αρουραίους και σκύλους, το προφίλ τοξικότητας της αριπιπραζόλης ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικα ζώα, και δεν υπήρξε ένδειξη νευροτοξικότητας ή ανεπιθύμητων αντιδράσεων 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 μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή ικανότητα. Τοξικότητα στην ανάπτυξη, περιλαμβανομένων δοσο-εξαρτώμενης καθυστερημένης εμβρυϊκής οστεοποίησης και πιθανών επιδράσεων τερατογένεσης, παρατηρήθηκε σε αρουραίους σε δόσεις που επιφέρουν έκθεση σε επίπεδα χαμηλότερα της θεραπευτικής δόσης (με βάση την AUC) και σε κουνέλια σε δόσεις που οδηγούν σε έκθεση 3πλάσια και 11πλάσια της μέσης τιμής της AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Παρατηρήθηκε τοξικότητα στη μητέρα σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που προκαλούν τοξικότητα στην ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Αμυλο αραβοσίτου
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)
Οξείδιο του σιδήρου, κόκκινο (E172) – μόνο στα δισκία 10 mg και 30 mg
Οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο (E172) – μόνο στα δισκία 15 mg
Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμίνιου (E132) - μόνο στα δισκία 5 mg
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (φύλλο OPA/Αλουμίνιο/PVC-Αλουμίνιο): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 και 100 δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, Novo mesto 8501, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5 mg: 29024/04-04-2017
10 mg: 29025/04-04-2017
15 mg: 29026/04-04-2017
30 mg: 29027/04-04-2017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Απριλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων.