

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 10 mg αριπιπραζόλης.

Κάθε δισκίο Zykalor 15 mg περιέχει 15 mg αριπιπραζόλης.

Κάθε δισκίο Zykalor 30 mg περιέχει 30 mg αριπιπραζόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: 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, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

10 mg δισκία

Περιγραφή

Ροζ, δισκία σε σχήμα τροποποιημένου ορθογωνίου περίπου 8,5 x 4,0 mm, με εγκοπή στην μία πλευρά. Τα δισκία μπορούν να διαιρεθούν σε ίσες δόσεις.

15 mg δισκία

Περιγραφή

Ανοικτά κίτρινα, στρογγυλά δισκία διαμέτρου περίπου 7,0 mm.

30 mg δισκία

Περιγραφή

Ροζ, στρογγυλά δισκία διαμέτρου περίπου 9,5 mm, με μία εγκοπή στην μία πλευρά. Τα δισκία μπορούν να διαιρεθούν σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

ZYKALOR - οδηγίες από THERAPIA.GR

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Σχιζοφρένεια: η συνιστώμενη δόση έναρξης του Zyklor είναι 10 ή 15 mg/ημέρα, με δόση συντήρησης 15 mg/ημέρα, χορηγούμενα με πρόγραμμα λήψης μιας φοράς την ημέρα, ανεξαρτήτως γευμάτων. Το Zyklor είναι αποτελεσματικό σε ένα εύρος δόσεων από 10 έως 30 mg/ημέρα. Δεν έχει αποδειχθεί αυξημένη αποτελεσματικότητα με δόσεις υψηλότερες της ημερήσιας δόσης 15 mg, αν και μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από υψηλότερη δόση. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 mg.

Μανιακά επεισόδια στη Διπολική Διαταραχή τύπου I: η συνιστώμενη δόση έναρξης του Zyklor είναι 15 mg, χορηγούμενα με πρόγραμμα λήψης μίας 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 επανεμφάνισης μανιακών επεισοδίων στη Διπολική Διαταραχή τύπου I: για την πρόληψη της επανεμφάνισης μανιακών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν αριπιπραζόλη ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού, συνεχίστε τη θεραπεία στην ίδια δόση. Προσαρμογές της ημερήσιας δοσολογίας, συμπεριλαμβανομένης μείωσης της δόσης, πρέπει να εξετάζονται με βάση την κλινική κατάσταση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σχιζοφρένεια σε εφήβους ηλικίας 15 ετών και άνω: η συνιστώμενη δόση του Zyklor είναι 10 mg/ημέρα, χορηγούμενα με πρόγραμμα λήψης μίας φοράς την ημέρα, ανεξαρτήτως γευμάτων. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από 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 Zyklor.

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

Μανιακά επεισόδια στη Διπολική Διαταραχή τύπου I σε εφήβους ηλικίας 13 ετών και άνω: η συνιστώμενη δόση του Zyklor είναι 10 mg/ημέρα, χορηγούμενα με πρόγραμμα λήψης μίας φορές την ημέρα, ανεξαρτήτως γευμάτων. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από 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 Zyklor. 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 μια ημερήσια δόση των 30 mg σχετίζεται με μια ουσιαστικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων σχετικών με EPS (εξωπυραμιδικά συμπτώματα), υπνηλία, κόπωση και αύξηση σωματικού βάρους (βλέπε παράγραφο 4.8). Για 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 ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με την αριπιπραζόλη. Συνεπώς, το Zyklor 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 της αριπιπραζόλης 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 της αριπιπραζόλης 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 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 δοσολόγηση 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 δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

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

Φύλο

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

Καπνιστές

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

Προσαρμογές της δόσης λόγω αλληλεπιδράσεων

Όταν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων των CYP3A4 ή CYP2D6 με αριπιπραζόλη, η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει να μειώνεται. 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 γίνεται 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 Zyklor 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 έως μερικές 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, συμπεριλαμβανομένης 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 θεραπεία με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα) ή υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένων της ταχέως εξελισσόμενης ή της κακοήθους. Έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα περιπτώσεις 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 QT

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

Όψιμη δυσκινησία

Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας ενός έτους ή λιγότερο, υπήρχαν όχι συχνές αναφορές δυσκινησίας που απαιτούσαν επείγουσα θεραπεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας σε ασθενή που λαμβάνει 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 σε ασθενή που λαμβάνει αριπιπραζόλη, θα πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης και στενή κλινική παρακολούθηση.

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS)

Το NMS είναι ένα δυνητικά θανατηφόρο σύνθετο σύμπτωμα, σχετιζόμενο με αντιψυχωσικά. Σε κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις NMS κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του NMS είναι υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, αλλαγή της πνευματικής κατάστασης και σημεία αστάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, διαφόρηση και καρδιακή δυσρυθμία). Πρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση, μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, έχουν επίσης αναφερθεί αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση και ραβδομυόλυση, όχι απαραίτητα σχετιζόμενες με NMS. Εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS, ή εμφανίσει ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς πρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις για NMS, όλα τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα, 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 με καταστάσεις 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 θεραπεία με αριπιπραζόλη είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό του θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη

ήταν 3,5% σε σύγκριση με το 1,7% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Αν και οι αιτίες θανάτου ήταν ποικίλες, 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), συμπεριλαμβανομένων θανάτων, αναφέρθηκαν στους ασθενείς (μέση ηλικία: 84 έτη, εύρος: 78-88 έτη). Συνολικά, το 1,3% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη ανέφεραν αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στις δοκιμές αυτές. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, σε μια από τις δοκιμές αυτές, μια δοκιμή σταθερής δόσης, υπήρξε σημαντική σχέση δόσης απόκρισης για τις αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με αριπιπραζόλη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η αριπιπραζόλη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια.

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία, σε ορισμένες περιπτώσεις ακραία και σχετιζόμενη με κετοξέωση ή υπερωσмотικό κώμα ή θάνατο, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άτυπους αντιψυχωσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης. Στους παράγοντες κινδύνου που πιθανόν να προδιαθέσουν τους ασθενείς για σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβάνονται η παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Σε κλινικές δοκιμές με αριπιπραζόλη, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία (συμπεριλαμβανομένου του 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 θεραπεία με αριπιπραζόλη και με άλλους άτυπους αντιψυχωσικούς παράγοντες, δεν είναι διαθέσιμες για να επιτρέψουν άμεσες συγκρίσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιοδήποτε αντιψυχωσικό, συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) 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

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που χαρακτηρίζονται από αλλεργικά συμπτώματα, μπορεί να εμφανιστούν με την αριπιπραζόλη (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 μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά μεταξύ ασθενών που έλαβαν αριπιπραζόλη. 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 έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί κλινικά σχετική αύξηση βάρους στους ενήλικες (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές δοκιμές σε έφηβους 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 έφηβους ασθενείς με διπολική μανία. Εάν η αύξηση βάρους είναι κλινικά σημαντική, θα πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ανσφαγία

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

Παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια και άλλες διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων

Οι ασθενείς ενδέχεται να βιώσουν αυξημένες παρορμήσεις, ειδικά για τυχερά παιχνίδια, καθώς και αδυναμία ελέγχου αυτών των παρορμήσεων κατά τη λήψη αριπιπραζόλης. Άλλες παρορμήσεις, που έχουν αναφερθεί, περιλαμβάνουν: αυξημένη σεξουαλική παρόρμηση, ψυχαναγκαστικές αγορές, κραιπάλη φαγητού ή ψυχαναγκαστική λήψη τροφής, καθώς και άλλες παρορμητικές και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές. Είναι σημαντικό για τους συνταγογράφους να ρωτάνε τους ασθενείς ή τους φροντιστές τους συγκεκριμένα για την ανάπτυξη νέων ή αυξημένων παρορμήσεων για τυχερά παιχνίδια, σεξουαλικών παρορμήσεων, ψυχαναγκαστικών αγορών, κραιπάλης φαγητού ή ψυχαναγκαστικής λήψης τροφής, ή άλλων παρορμήσεων κατά τη θεραπεία με αριπιπραζόλη. Πρέπει να σημειωθεί 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 διακόπηκε η φαρμακευτική αγωγή. Οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα πρόκληση βλάβης στον ασθενή ή σε άλλους αν δεν αναγνωριστούν. Εξετάστε τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής αν ο ασθενής αναπτύξει τέτοιες παρορμήσεις κατά τη λήψη αριπιπραζόλης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με συννοσηρότητα διαταραχής ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)

Παρά την υψηλή συχνότητα συννοσηρότητας της Διπολικής Διαταραχής τύπου I με ΔΕΠΥ, είναι διαθέσιμα πολύ περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας στην ταυτόχρονη χρήση της αριπιπραζόλης με διεγερτικά, ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη προσοχή όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα 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 υψηλότερο κίνδυνο, και θα πρέπει να εξετάζεται μια μικρότερη δόση έναρξης (π.χ., σε ηλικιωμένους ή εξασθενημένους ασθενείς, βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα δισκία Zykalog περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το **Zykalog** περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου»

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Δεδομένων των κύριων επιδράσεων της αριπιπραζόλης 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 ανισορροπία ηλεκτρολυτών.

Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάζουν την αριπιπραζόλη

Ένας αποκλειστής του γαστρικού οξέος, ο ανταγωνιστής H₂ φαμοτιδίνη, μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αριπιπραζόλης, αλλά η επίδραση αυτή δεν θεωρείται κλινικά σχετική. Η αριπιπραζόλη μεταβολίζεται με πολλαπλές οδούς, στις οποίες συμμετέχουν τα ένζυμα CYP2D6 και CYP3A4, αλλά όχι τα ένζυμα CYP1A. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για τους καπνιστές.

Κινιδίνη και άλλοι αναστολείς του CYP2D6.

Σε μια κλινική δοκιμή σε υγιή άτομα, 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%, αντιστοίχως. Η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει να μειωθεί περίπου στο μισό της συνταγογραφούμενης δόσης, όταν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση αριπιπραζόλης με κινιδίνη. Άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6, όπως φλουοξετίνη και παροξετίνη, μπορεί να αναμένεται να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και επομένως θα πρέπει να γίνονται παρόμοιες μειώσεις της δόσης.

Κετοконаζόλη και άλλοι αναστολείς του CYP3A4

Σε μια κλινική δοκιμή σε υγιή άτομα, 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 δεϋδρο-αριπιπραζόλης αυξήθηκαν κατά 77% και 43%, αντιστοίχως. Σε άτομα με ασθενή μεταβολισμό του CYP2D6, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες συγκεντρώσεις αριπιπραζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με αυτές σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό του CYP2D6. Όταν εξετάζεται ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης ή άλλων ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 με αριπιπραζόλη, τα ενδεχόμενα οφέλη θα πρέπει να υπερτερούν των ενδεχόμενων κινδύνων για τον ασθενή. Όταν υπάρχει ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης με αριπιπραζόλη, η δόση της αριπιπραζόλης θα 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 επομένως θα πρέπει να γίνονται παρόμοιες μειώσεις της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Μετά τη διακοπή του αναστολέα του CYP2D6 ή του CYP3A4, η δοσολογία της αριπιπραζόλης θα πρέπει να αυξάνεται στο επίπεδο πριν από την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας. Όταν χρησιμοποιούνται ασθενείς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη) ή του CYP2D6 (π.χ. εσιταλοπράμη) ταυτόχρονα με την 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 αριπιπραζόλης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, οι γεωμετρικές μέσες τιμές της C_{max} και της AUC της αριπιπραζόλης ήταν κατά 68% και 73% χαμηλότερες, αντιστοίχως, σε σύγκριση με αυτές όταν η αριπιπραζόλη (30 mg) χορηγήθηκε σε μονοθεραπεία. Παρομοίως, οι γεωμετρικές μέσες τιμές της C_{max} και της AUC της δεϋδρο-αριπιπραζόλης μετά από συγχορήγηση με καρβαμαζεπίνη ήταν κατά 69% και 71% χαμηλότερες, αντιστοίχως, 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 φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη και υπερικό (St. John's Wort)) μπορεί να αναμένεται να έχει παρόμοιες επιδράσεις και επομένως θα

πρέπει να γίνονται παρόμοιες αυξήσεις της δόσης. Μετά τη διακοπή 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 και επομένως 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 μελέτες, δόσεις αριπιπραζόλης 10-30 mg/ημέρα δεν είχαν σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των υποστρωμάτων των CYP2D6 (αναλογία δεξτρομεθορφάνης/3-methoxymorphinan), CYP2C9 (βαρφαρίνη), CYP2C19 (ομεπραζόλη), και CYP3A4 (δεξτρομεθορφάνη). Επιπλέον, η αριπιπραζόλη και η δεϋδρο-αριπιπραζόλη δεν έδειξαν δυνατότητα μεταβολής του μεταβολισμού 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 εμφανιστούν πιθανά σημεία και συμπτώματα αυτής της κατάστασης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χρήσης με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης/εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SSRI/SNRI), ή με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της αριπιπραζόλης (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες δοκιμές με αριπιπραζόλη σε εγκύους γυναίκες. Έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες, ωστόσο, δεν μπόρεσε να αποδειχθεί αιτιώδης σχέση με την αριπιπραζόλη.

Μελέτες σε ζώα δεν μπορούσαν να αποκλείσουν πιθανή αναπτυξιακή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να ειδοποιούν το γιατρό τους εάν μείνουν έγκυες ή προτίθενται να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Λόγω ανεπαρκών πληροφοριών για την ασφάλεια στον άνθρωπο και ανησυχιών που εγείρονται από τις μελέτες

αναπαραγωγής σε ζώα, 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 νεογέννητα βρέφη που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορεί να ποικίλλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια, ή διαταραχή στη σίτιση. Κατά συνέπεια, τα νεογέννητα βρέφη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Θηλασμός

Η αριπιπραζόλη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποχή από τη 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 επιδράσεων 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 πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο είναι ακαθησία και ναυτία, κάθε μια εμφανιζόμενη σε περισσότερο από 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με από του στόματος αριπιπραζόλη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότερες εμφανίσεις των Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκου (ADRs) που σχετίζονται με τη θεραπεία με αριπιπραζόλη παρατίθεται στον ακόλουθο πίνακα. Ο πίνακας έχει δομηθεί με βάση τα ανεπιθύμητα συμβάματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών ή/και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα: 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, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί, καθώς προκύπτει από αυθόρμητες αναφορές. Συνεπώς, η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων συμβαμάτων χαρακτηρίζεται 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, αγγειοοίδημα συμπεριλαμβανομένων διογκωμένης γλώσσας, οιδήματος γλώσσας, οιδήματος προσώπου, αλλεργικός κνησμός, ή κνίδωση)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υπερπρολακτιναιμία, Μειωμένη προλακτίνη αίματος	Διαβητικό υπερωσμωτικό κώμα Διαβητική κετοξέωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σακχαρώδης διαβήτης	Υπεργλυκαιμία	Υπονατρίαμια Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία Άγχος Ανησυχία	Κατάθλιψη Υπερσεξουαλικότητα	Απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός και «επιτυχής» αυτοκτονία (βλέπε παράγραφο 4.4) Παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια Διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων Κραιπάλη φαγητού Ψυχαναγκαστικές αγορές Πορειομανία

			Επιθετικότητα Διέγερση Νευρικήτητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακαθυσία Εξωπυραμидική διαταραχή Τρόμος Κεφαλαλγία Καταστολή Υπνηλία Ζάλη	Όψιμη δυσκινησία Δυστονία Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών	Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS) Σπασμός γενικευμένης επιληψίας Σύνδρομο σεροτονίνης Διαταραχή λόγου
Οφθαλμικές διαταραχές	Θαμπή όραση	Διπλωπία Φωτοφοβία	Κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία	Αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου Κοιλιακές αρρυθμίες Καρδιακή ανακοπή Βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση	Φλεβική θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης) Υπέρταση Συγκοπή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Λόξυγγας	Πνευμονία από εισρόφιση Λαρυγγόσπασμος Σπασμός στοματοφάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ναυτία Υπερέκκριση σιέλου Έμετος		Παγκρεατίτιδα Δυσφαγία Διάρροια Κοιλιακή δυσφορία Δυσφορία του στομάχου
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατίτιδα

			Έκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία Αλωπεκία Υπερίδρωση Αντίδραση στο Φάρμακο με Ηωσινοφιλία και Συστημικά Συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Ραβδομυόλυση 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 (βλέπε 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			Μειωμένο σωματικό βάρος Αύξηση βάρους Αυξημένη Αμινοτρανφεράση της Αλανίνης (ALT) Αυξημένη Ασπαρτική Αμινοτρανφεράση (AST) Αυξημένη Γάμμα Γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

			Παράταση του QT Αυξημένη γλυκόζη αίματος Αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Διακύμανση γλυκόζης αίματος Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση
--	--	--	--

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ενήλικες

Εξωπυραμидικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Σχιζοφρένεια: σε μια μακροχρόνια 52 εβδομάδων ελεγχόμενη δοκιμή, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη εμφάνισαν συνολικά μικρότερη συχνότητα εμφάνισης (25,8%) ΕΠΣ, συμπεριλαμβανομένων παρκινσονισμού, ακαθησίας, δυστονίας και δυσκινήσιος σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με αλοπεριδόλη (57,3%). Σε μια μακροχρόνια 26 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, η συχνότητα εμφάνισης 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 26 εβδομάδων ελεγχόμενη δοκιμή, η συχνότητα εμφάνισης 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 στη Διπολική Διαταραχή τύπου I: σε μια 12 εβδομάδων ελεγχόμενη δοκιμή, η συχνότητα εμφάνισης 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 12 εβδομάδων δοκιμή, η συχνότητα εμφάνισης ΕΠΣ ήταν 26,6% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη και 17,6% για αυτούς που έλαβαν θεραπεία με λίθιο. Στη μακροχρόνια 26 εβδομάδων φάση συντήρησης μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής, η συχνότητα εμφάνισης 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 συχνότητα εμφάνισης της ακαθησίας σε διπολικούς ασθενείς ήταν 12,1% με την αριπιπραζόλη και 3,2% με το εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, η συχνότητα εμφάνισης 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 τη διάρκεια των πρώτων ημερών της θεραπείας. Συμπτώματα δυστονίας περιλαμβάνουν: σπασμούς των μυών του λαιμού, μερικές φορές εξελισσόμενοι σε σύσφιξη του 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 σοβαρότητα με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα πρώτης γενιάς υψηλής δραστηριότητας και με υψηλότερες δόσεις αυτών. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος οξείας δυστονίας σε άρρενες και νεαρές ηλικιακές ομάδες.

Προλακτίνη

Σε κλινικές δοκιμές για τις εγκεκριμένες ενδείξεις και μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά, με την αριπιπραζόλη παρατηρήθηκε τόσο αύξηση όσο και μείωση της προλακτίνης στον ορό σε σύγκριση με την αρχική τιμή (παράγραφος 5.1).

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι συγκρίσεις μεταξύ αριπιπραζόλης και εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν δυνητικά κλινικώς σημαντικές αλλαγές στις συνήθεις εργαστηριακές και λιπιδαιμικές παραμέτρους (βλέπε παράγραφο 5.1), δεν αποκάλυψαν ιατρικώς 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 περιλάμβανε 302 εφήβους (13-17 ετών) με σχιζοφρένεια, η συχνότητα και το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων, εκτός από τις ακόλουθες 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 εξωπυραμидική διαταραχή αναφέρθηκαν πολύ συχνά ($\geq 1/10$), και ξηροστομία, αυξημένη όρεξη, και ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκαν συχνά ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Το προφίλ ασφαλείας σε μια 26 εβδομάδων ανοιχτής επισημάνσης δοκιμή επέκτασης ήταν παρόμοιο με εκείνο 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 αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα από τους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο: μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη ινσουλίνη 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 συχνότητα εμφάνισης των χαμηλών επιπέδων προλακτίνης στον ορό σε γυναίκες (< 3 ng/ml) και σε άνδρες (< 2 ng/ml) ήταν 29,5% και 48,3%, αντιστοίχως. Στον πληθυσμό σχιζοφρενών εφήβων (13-17 ετών) με έκθεση σε 5 έως 30 mg αριπιπραζόλης για έως και 72 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης χαμηλών επιπέδων προλακτίνης στον ορό σε κορίτσια (< 3 ng/ml) και σε αγόρια (< 2 ng/ml) ήταν 25,6% και 45%, αντιστοίχως.

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

Μανιακά επεισόδια στη Διπολική Διαταραχή 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 σχέση μεταξύ δόσης και απόκρισης: εξωπυραμιδική διαταραχή (η συχνότητα εμφάνισης για τα 10 mg ήταν 9,1%, για τα 30 mg ήταν 28,8%, για το εικονικό φάρμακο ήταν 1,7%), και ακαθυσία (η συχνότητα εμφάνισης για τα 10 mg ήταν 12,1%, για τα 30 mg ήταν 20,3%, για το εικονικό φάρμακο ήταν 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, αντιστοίχως.

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, η συχνότητα εμφάνισης χαμηλών επιπέδων προλακτίνης στον ορό σε κορίτσια (< 3 ng/ml) και σε αγόρια (< 2 ng/ml) ήταν 28,0% και 53,3%, αντιστοίχως.

Παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια και άλλες διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων

Παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, υπερσεξουαλικότητα, ψυχαναγκαστικές αγορές και κραιπάλη φαγητού ή ψυχαναγκαστική λήψη τροφής 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 του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά, διαπιστώθηκαν τυχαίες ή με πρόθεση οξείες υπερδοσολογίες μονοθεραπείας με αριπιπραζόλη σε ενήλικες ασθενείς με αναφερθείσες δόσεις που εκτιμώνται μέχρι και 1.260 mg χωρίς θανάτους. Τα δυνητικά ιατρικώς σημαντικά σημεία και συμπτώματα που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν λήθαργο, αυξημένη αρτηριακή πίεση, υπνηλία, ταχυκαρδία, ναυτία, έμετο και διάρροια. Επιπλέον, έχουν ληφθεί αναφορές τυχαίας υπερδοσολογίας σε μονοθεραπεία με αριπιπραζόλη (μέχρι 195 mg) σε παιδιά χωρίς θανάτους. Τα δυνητικά ιατρικώς σοβαρά σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιλάμβαναν υπνηλία, παροδική απώλεια συνείδησης και εξωπυραμидικά συμπτώματα.

Διαχείριση υπερδοσολογίας

Η διαχείριση της υπερδοσολογίας πρέπει να επικεντρώνεται στην υποστηρικτική θεραπεία, με διατήρηση της επάρκειας των αεραγωγών, της οξυγόνωσης και του αερισμού, και της διαχείρισης των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα εμπλοκής πολλών φαρμακευτικών προϊόντων. Γι' αυτό, θα πρέπει να ξεκινάει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση και θα πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή 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, μείωσε τη C_{max} της αριπιπραζόλης κατά 41% περίπου και την AUC κατά 51% περίπου, υποδηλώνοντας ότι ο άνθρακας μπορεί να είναι αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση 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, δεδομένου ότι η αριπιπραζόλη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις 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 μερικό αγωνισμό στους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2 και της σεροτονίνης 5-HT_{1A} και ανταγωνισμού των υποδοχέων της σεροτονίνης 5-HT_{2A}. Η αριπιπραζόλη παρουσίασε ανταγωνιστικές ιδιότητες σε μοντέλα ζώων ντοπαμινεργικής υπερδραστηριότητας και αγωνιστικές ιδιότητες σε μοντέλα ζώων ντοπαμινεργικής υποδραστηριότητας. *In vitro*, η αριπιπραζόλη παρουσίασε υψηλή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2 και D3, της σεροτονίνης 5-HT_{1A} και 5-HT_{2A} και μέτρια συγγένεια με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D4, της σεροτονίνης 5-HT_{2C} και 5-HT₇, καθώς και με τους άλφα-1 αδρενεργικούς και H1 ισταμινικούς υποδοχείς. Η αριπιπραζόλη επίσης παρουσίασε μέτρια συγγένεια σύνδεσης με τη θέση επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και όχι αξιοσημείωτη συγγένεια με τους μουςκαρινικούς υποδοχείς. Οι 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 την ημέρα 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 βραχυχρόνιες (4 έως 6 εβδομάδων) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές που περιλάμβαναν 1.228 σχιζοφρενικούς ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι 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 συνέχισης της 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%) από ό,τι σε αλοπεριδόλη (30%). Οι πραγματικές επιδόσεις στις κλίμακες βαθμολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων των PANSS και της κλίμακας αξιολόγησης κατάθλιψης Montgomery-Åsberg (MADRS), έδειξαν σημαντική βελτίωση έναντι της αλοπεριδόλης.

Σε μια 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ενήλικες σταθεροποιημένους ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια, η αριπιπραζόλη 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 έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί κλινικά σχετική αύξηση βάρους. Σε μια 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με ολανζαπίνη, διπλά-τυφλή, πολυεθνική μελέτη για σχιζοφρένεια, η οποία περιλάμβανε 314 ενήλικες ασθενείς και όπου το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η αύξηση βάρους, σημαντικά λιγότεροι ασθενείς είχαν αύξηση βάρους τουλάχιστον 7% πάνω από την αρχική τιμή (δηλ. αύξηση τουλάχιστον 5,6 kg για μέση τιμή αρχικού βάρους ~80,5 kg) στην αριπιπραζόλη (N=18, ή 13% των αξιολογήσιμων ασθενών), σε σύγκριση με την ολανζαπίνη (N=45, ή 33% των αξιολογήσιμων ασθενών).

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Σε ομαδοποιημένη ανάλυση λιπιδαιμικών παραμέτρων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ενήλικες, η αριπιπραζόλη δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί κλινικές σχετικές μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της Λιποπρωτεΐνης Υψηλής Πυκνότητας (HDL) και της Λιποπρωτεΐνης Χαμηλής Πυκνότητας (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 αυξημένης προλακτίνης στον ορό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη (0,3%) ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου (0,2%). Για ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 42 ημέρες και η διάμεση διάρκεια ήταν 34 ημέρες.

Η συχνότητα εμφάνισης υποπρολακτιναιμίας ή μειωμένης προλακτίνης στον ορό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη ήταν 0,4%, σε σύγκριση με 0,02% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Για ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 30 ημέρες και η διάμεση διάρκεια ήταν 194 ημέρες.

Μανιακά επεισόδια στη Διπολική Διαταραχή τύπου I

Σε δύο 3 εβδομάδων, ευέλικτης δόσης, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών μονοθεραπείας που περιλάμβαναν ασθενείς με ένα μανιακό ή μικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I, η αριπιπραζόλη επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη μείωση των μανιακών επεισοδίων για χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων. Οι δοκιμές αυτές περιλάμβαναν ασθενείς με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά και με ή χωρίς ταχεία εναλλαγή φάσεων.

Σε μια 3 εβδομάδων, σταθερής δόσης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμή μονοθεραπείας που περιλάμβανε ασθενείς με μανιακό ή μικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I, η αριπιπραζόλη απέτυχε να παρουσιάσει ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Σε δύο 12 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστικό φάρμακο δοκιμές μονοθεραπείας σε ασθενείς με μανιακό ή μικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I, με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά, η αριπιπραζόλη παρουσίασε ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 3 και διατήρηση του αποτελέσματος συγκρίσιμη με το λίθιο ή την αλοπεριδόλη την εβδομάδα 12. Η αριπιπραζόλη έδειξε επίσης ένα ποσοστό ασθενών με συμπτωματική ύφεση από τη μανία συγκρίσιμο με το λίθιο ή την αλοπεριδόλη την εβδομάδα 12.

Σε μια 6 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή που περιλάμβανε ασθενείς με μανιακό ή μικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I, με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν μερικώς 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 από ό,τι η μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό.

Σε μια 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, ακολουθούμενη από παράταση 74 εβδομάδων, σε μανιακούς ασθενείς που πέτυχαν ύφεση με αριπιπραζόλη κατά τη διάρκεια φάσης σταθεροποίησης πριν από την τυχαιοποίηση, η αριπιπραζόλη παρουσίασε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πρόληψη επανεμφάνισης της διπολικής διαταραχής, κυρίως στην πρόληψη της επανεμφάνισης της μανίας, αλλά απέτυχε να παρουσιάσει ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πρόληψη επανεμφάνισης της κατάθλιψης.

Σε μια 52 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, σε ασθενείς με τρέχον μανιακό ή μικτό επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής τύπου I που πέτυχαν παρατεταμένη ύφεση (κλίμακα αξιολόγησης μανίας Young [YMRS] και MADRS με συνολική βαθμολογία ≤ 12) με αριπιπραζόλη (10 mg/ημέρα έως 30 mg/ημέρα) συμπληρωματική σε λίθιο ή βαλπροϊκό για 12 συνεχόμενες εβδομάδες, η συμπληρωματική αριπιπραζόλη επέδειξε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου με 46% μειωμένο κίνδυνο (λόγος κινδύνου 0,54) στην πρόληψη επανεμφάνισης της διπολικής διαταραχής και κατά 65% μειωμένο κίνδυνο (λόγος κινδύνου 0,35) στην πρόληψη επανεμφάνισης της μανίας έναντι του συμπληρωματικού εικονικού φαρμάκου, αλλά απέτυχε να επιδείξει ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην πρόληψη επανεμφάνισης της κατάθλιψης. Η συμπληρωματική αριπιπραζόλη επέδειξε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στη δευτερεύουσα μέτρηση έκβασης, στις βαθμολογίες Συνολικής Κλινικής Εκτίμησης - Εκδοχή Διπολικής Διαταραχής (CGI-BP) Σοβαρότητα Ασθένειας (SOI, μανία). Σε αυτή τη δοκιμή, οι ερευνητές ανέθεσαν τους ασθενείς είτε σε λίθιο ανοιχτής επισήμανσης είτε σε μονοθεραπεία βαλπροϊκού ώστε να προσδιοριστεί η μερική μη ανταπόκριση. Οι ασθενείς είχαν σταθεροποιηθεί για τουλάχιστον 12 συνεχόμενες εβδομάδες με τον συνδυασμό αριπιπραζόλης και ίδιου σταθεροποιητή διάθεσης. Στη συνέχεια, οι σταθεροποιημένοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να συνεχίσουν με τον ίδιο σταθεροποιητή διάθεσης σε μια διπλά-τυφλή δοκιμή με αριπιπραζόλη ή εικονικό φάρμακο. Τέσσερις υποομάδες σταθεροποιητών διάθεσης αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη φάση: αριπιπραζόλη + λίθιο, αριπιπραζόλη + βαλπροϊκό, εικονικό φάρμακο + λίθιο, εικονικό φάρμακο + βαλπροϊκό. Τα ποσοστά Kaplan-Meier για την επανεμφάνιση οποιουδήποτε επεισοδίου διάθεσης για το συμπληρωματικό θεραπευτικό σκέλος 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 μια 6 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή που περιλάμβανε 302 σχιζοφρενικούς εφήβους ασθενείς (13-17 ετών), που παρουσίαζαν θετικά ή αρνητικά συμπτώματα, η αριπιπραζόλη συσχετίστηκε με στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερες 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 που συμμετείχε, παρατηρήθηκε διατήρηση του αποτελέσματος κατά την 26 εβδομάδων ανοιχτής επισήμανσης επέκταση της δοκιμής.

Σε μια 60 έως 89 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε εφήβους ($n = 146$, ηλικίας 13-17 ετών) με σχιζοφρένεια, υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής ψυχωσικών συμπτωμάτων μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν αριπιπραζόλη (19,39%) και αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (37,50%). Το σημείο εκτίμησης

του λόγου κινδύνου (HR) ήταν 0,461 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,242-0,879) στο σύνολο του πληθυσμού. Στις αναλύσεις των υποομάδων, το σημείο εκτίμησης του HR ήταν 0,495 για άτομα ηλικίας 13 έως 14 ετών σε σύγκριση με 0,454 για άτομα ηλικίας 15 έως 17 ετών. Ωστόσο, η εκτίμηση του HR στην ομάδα με τους πιο νεαρούς ασθενείς (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 αυτήν την εκτίμηση (που κυμαινόταν από 0,151 έως 1,628) δεν επέτρεψε να συναχθούν συμπεράσματα όσον αφορά στην παρουσία θεραπευτικής επίδρασης. Αντιθέτως, το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον HR στην υποομάδα με τους μεγαλύτερους ασθενείς (αριπιπραζόλη, n = 69, εικονικό φάρμακο, n = 36) ήταν από 0,242 έως 0,879 και, ως εκ τούτου, θα μπορούσε να συναχθεί συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση της θεραπείας στους μεγαλύτερους ασθενείς.

Μανιακά επεισόδια στη Διπολική Διαταραχή τύπου I σε παιδιά και εφήβους

Η αριπιπραζόλη μελετήθηκε σε μία 30 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, η οποία περιλάμβανε 296 παιδιά και εφήβους (10-17 ετών), που πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV, (Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχικών Διαταραχών) για Διπολική Διαταραχή τύπου I με μανιακά ή μικτά επεισόδια με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά και είχαν μία βαθμολογία YMRS ≥ 20 κατά την έναρξη. Μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας, 139 ασθενείς είχαν τρέχουσα διάγνωση συννοσηρότητας ΔΕΠΥ.

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 έναντι του εικονικού φαρμάκου 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 τεκμηριώθηκε πρόληψη της επανεμφάνισης.

Τα πιο συχνά εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάματα στους ασθενείς που έλαβαν 30 mg ήταν εξωπυραμιδική 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 (βλέπε παράγραφο 4.2)

Η αριπιπραζόλη μελετήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών σε δύο 8 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές [με μια ευέλικτη δόση (2-15 mg/ημέρα) και με μια σταθερή δόση (5, 10, ή 15 mg/ημέρα)] και σε μια 52 εβδομάδων ανοιχτής επισήμανσης δοκιμή. Η δοσολογία σε αυτές τις δοκιμές ξεκίνησε με 2 mg/ημέρα, αυξήθηκε στα 5 mg/ημέρα μετά από μια εβδομάδα, και αυξανόταν κατά 5 mg/ημέρα σε εβδομαδιαίες προσαυξήσεις μέχρι τη δόση-στόχο. Πάνω από 75% των ασθενών

ήταν κάτω των 13 ετών. Η αριπιπραζόλη παρουσίασε στατιστικά ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην υποκλίμακα Ευερεθιστότητας Ελέγχου Παρεκκλίνουσας Συμπεριφοράς. Ωστόσο, η κλινική συνάφεια αυτού του ευρήματος δεν έχει τεκμηριωθεί. Το προφίλ ασφάλειας συμπεριλάμβανε αύξηση βάρους και αλλαγές στα επίπεδα προλακτίνης. Η διάρκεια της μακροχρόνιας μελέτης ασφάλειας περιορίστηκε στις 52 εβδομάδες. Στις ομαδοποιημένες δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης των χαμηλών επιπέδων προλακτίνης στον ορό σε κορίτσια (< 3 ng/ml) και σε αγόρια (< 2 ng/ml) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αριπιπραζόλη ήταν 27/46 (58,7%) και 258/298 (86,6%), αντιστοίχως. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, η μέση αύξηση βάρους ήταν 0,4 kg για το εικονικό φάρμακο και 1,6 kg για την αριπιπραζόλη.

Η αριπιπραζόλη μελετήθηκε επίσης σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μακροχρόνια δοκιμή συντήρησης. Μετά από μια 13-26 εβδομάδων σταθεροποίηση στην αριπιπραζόλη (2-15 mg/ημέρα), οι ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση είτε διατηρήθηκαν σε αριπιπραζόλη είτε υποκαταστάθηκαν στο εικονικό φάρμακο για επιπλέον 16 εβδομάδες. Τα ποσοστά υποτροπής Kaplan-Meier κατά την εβδομάδα 16 ήταν 35% για την αριπιπραζόλη και 52% για το εικονικό φάρμακο. Ο λόγος κινδύνου για υποτροπή εντός 16 εβδομάδων (αριπιπραζόλη/εικονικό φάρμακο) ήταν 0,57 (μη στατιστικά σημαντική διαφορά). Η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη φάση σταθεροποίησης (μέχρι 26 εβδομάδες) με αριπιπραζόλη ήταν 3,2 kg, και μια περαιτέρω μέση αύξηση της τάξης των 2,2 kg για την αριπιπραζόλη σε σύγκριση με 0,6 kg για το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε στη δεύτερη φάση (16 εβδομάδες) της δοκιμής. Εξωπυραμιδικά συμπτώματα αναφέρθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της φάσης σταθεροποίησης σε 17% των ασθενών, με τον τρόπο να αντιπροσωπεύει το 6,5%.

Τικ που σχετίζονται με τη διαταραχή Tourette σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2)

Η αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης μελετήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με διαταραχή 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 ηλικίας 7 - 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 Εβδομάδα 8 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 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 10 εβδομάδων,

τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία διεξήχθη στη Νότια Κορέα. Οι ασθενείς ήταν 6 - 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 την Εβδομάδα 10 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 βραχυχρόνιες δοκιμές, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος της επίδρασης της θεραπείας σε σύγκριση με τη μεγάλη επίδραση του εικονικού φαρμάκου και τις ασαφείς επιδράσεις σχετικά με την ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροπρόθεσμα 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 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 εντός 3-5 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Η αριπιπραζόλη υφίσταται ελάχιστο προκαταρκτικό συστημικό μεταβολισμό. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος δισκίων είναι 87%. Γεύμα πλούσιο σε λιπαρά 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, υποδεικνύοντας εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η αριπιπραζόλη και η δεϋδρο-αριπιπραζόλη δεσμεύονται στις πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99%, συνδεδεμένες κυρίως με την αλβουμίνη.

Βιομετασχηματισμός

Η αριπιπραζόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ κυρίως με τρεις οδούς βιομετασχηματισμού: αφυδρογόνωση, υδροξυλίωση, και N-αποαλκυλίωση. Με βάση μελέτες *in vitro*, τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2D6 είναι υπεύθυνα για την αφυδρογόνωση και υδροξυλίωση της αριπιπραζόλης, και η N-

αποακυλίωση καταλύεται από το CYP3A4. Η αριπιπραζόλη είναι το επικρατέστερο τμήμα φαρμακευτικού προϊόντος στη συστηματική κυκλοφορία. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η δεϋδρο-αριπιπραζόλη, ο ενεργός μεταβολίτης, αντιπροσωπεύει περίπου το 40% της AUC της αριπιπραζόλης στο πλάσμα.

Αποβολή

Οι μέσοι χρόνοι ημιζωής αποβολής της αριπιπραζόλης είναι περίπου 75 ώρες σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό του CYP2D6 και περίπου 146 ώρες σε άτομα με ασθενή μεταβολισμό του CYP2D6.

Η ολική κάθαρση του οργανισμού για την αριπιπραζόλη είναι 0,7 ml/min/kg, η οποία 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 απεκκρίθηκε 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 υπάρχει κάποια ανιχνεύσιμη επίδραση του φύλου σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού των πασχόντων από σχιζοφρένεια.

Κάπνισμα

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

Φυλή

Η φαρμακοκινητική αξιολόγηση στον πληθυσμό δεν αποκάλυψε κάποια ένδειξη για 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 σε σύγκριση με αυτά σε νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια μελέτη με εφάπαξ δόση σε άτομα με διάφορους βαθμούς κίρρωσης του ήπατος (κατηγορίες A, B, και C κατά Child-Pugh) δεν αποκάλυψε σημαντική επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης και της δεϋδρο-αριπιπραζόλης, αλλά η μελέτη περιλάμβανε μόνο 3 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος κατηγορίας C, που είναι ανεπαρκείς για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη μεταβολική τους ικανότητα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Τοξικολογικά σημαντικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε δόσεις ή εκθέσεις που υπερέβαιναν επαρκώς τη μέγιστη δόση για τον άνθρωπο ή έκθεση, υποδεικνύοντας ότι οι επιδράσεις αυτές ήταν περιορισμένες ή δεν είχαν καμία σχέση με την κλινική χρήση. Αυτές περιλάμβαναν: 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 συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο) και αυξημένα καρκινώματα του φλοιού των επινεφριδίων και συνδυασμένα αδενώματα/καρκινώματα του φλοιού των επινεφριδίων σε θηλυκούς αρουραίους με δόση 60 mg/kg/ημέρα (10 φορές τη μέση τιμή της AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο). Η υψηλότερη έκθεση που δεν προκαλεί εμφάνιση όγκων σε θήλειες αρουραίους ήταν 7 φορές η έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση.

Ένα επιπλέον εύρημα ήταν η χολολιθίαση ως συνέπεια της καθίζησης των θεικών συζευξέων 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 σε

σταθεροποιημένη κατάσταση στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση ή 16 έως 81 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, βασιζόμενη σε mg/m²). Εν τούτοις, οι συγκεντρώσεις των θεικών συζευξέων της υδροξυ-αριπιπραζόλης στη χολή του ανθρώπου στη μέγιστη προτεινόμενη δόση, 30 mg ανά ημέρα, δεν ήταν περισσότερο από 6% των συγκεντρώσεων στη χολή που βρέθηκαν στους πιθήκους στην 39 εβδομάδων μελέτη και είναι πολύ πιο κάτω (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 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 μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας. Αναπτυξιακή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων της δοσοεξαρτώμενης καθυστερημένης εμβρυϊκής οστεοποίησης και των πιθανών τερατογόνων επιδράσεων, 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 έχουν ως αποτέλεσμα έκθεση κατά 3 και 11 φορές τη μέση τιμή της AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Εμφανίστηκε μητρική τοξικότητα σε δόσεις παρόμοιες με εκείνες που προκαλούν αναπτυξιακή τοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κοινά

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (τύπου 101)

Άμυλο αραβοσίτου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

Στεατικό μαγνήσιο

10 mg και 30 mg δισκία

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

15 mg δισκία

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

06/2022

ZYKALOR - οδηγίες από THERAPIA.GR