

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Astoret 10 mg comprimate orodispersabile

Astoret 15 mg comprimate orodispersabile

Astoret 30 mg comprimate orodispersabile

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: aspartam (E 951) 2 mg și zahăr mai puțin de 0,5 mg per comprimat orodispersabil.

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: aspartam (E 951) 3 mg și zahăr mai puțin de 0,75 mg per comprimat orodispersabil.

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut: aspartam (E 951) 6 mg și zahăr mai puțin de 1,5 mg per comprimat orodispersabil.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Comprimate rotunde (cu diametrul de aproximativ 7 mm), plane, de culoare roz deschis.

Comprimate rotunde (cu diametrul de aproximativ 8 mm), plane, de culoare galben deschis.

Comprimate rotunde (cu diametrul de aproximativ 10 mm), plane, de culoare roz deschis.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Astoret este indicat pentru tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste.

Astoret este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în tulburarea bipolară de tipul I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la adulți care au avut predominant episoade maniacale, care au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct. 5.1).

Astoret este indicat pentru tratamentul cu durată de până la 12 săptămâni al episoadelor maniacale moderate până la severe în tulburarea bipolară de tipul I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste (vezi pct. 5.1).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

#### Adulți

*Schizofrenie:* doza inițială recomandată este de 10 mg pe zi sau 15 mg pe zi, cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză zilnică unică, fără legătură cu mesele.

Aripiprazolul este eficace într-un interval de doze cuprins între 10 mg pe zi și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

*Episoade maniacale în tulburarea bipolară de tipul I:* doza inițială recomandată de aripiprazol este de 15 mg, administrată după o schemă terapeutică în priză zilnică unică indiferent de orarul meselor sub formă de monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Unii pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

*Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară de tipul I:* pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol în monoterapie sau în terapie asociată, se continuă tratamentul cu aceeași doză. În funcție de starea clinică, trebuie luată în considerare ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei.

### Copii și adolescenți

*Schizofrenie la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste:* doza de aripiprazol recomandată este de 10 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză zilnică unică, indiferent de orarul meselor. Tratamentul trebuie început cu o doză de 2 mg (utilizând o soluție orală cu concentrația de 1 mg/ml, pusă la dispoziție de alți deținători de autorizații de punere pe piață) timp de 2 zile, doza fiind crescută treptat până la 5 mg timp de alte 2 zile, pentru a se obține doza zilnică recomandată de 10 mg. Atunci când este necesar, creșterile ulterioare ale dozelor trebuie efectuate în trepte a câte 5 mg, fără a depăși doza maximă zilnică de 30 mg (vezi pct. 5.1).

Aripiprazol este eficace într-un interval de doze cuprins între 10 mg pe zi și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 10 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare.

Aripiprazol nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu schizofrenie cu vârsta sub 15 ani, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 4.8 și 5.1).

*Episoade maniacale din tulburarea bipolară de tipul I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste:* doza de aripiprazol recomandată este de 10 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză zilnică unică, fără legătură cu mesele. Tratamentul trebuie început cu o doză de 2 mg (utilizând o soluție orală cu concentrația de 1 mg/ml, pusă la dispoziție de alți deținători de autorizații de punere pe piață) timp de 2 zile, doza fiind crescută treptat până la 5 mg timp de alte 2 zile, pentru a se obține doza zilnică recomandată de 10 mg.

Tratamentul trebuie să aibă durata minimă necesară pentru controlul simptomelor, fără a depăși 12 săptămâni. Nu a fost demonstrată o eficacitate crescută la doze mai mari de o doză zilnică de 10 mg, iar administrarea unei doze zilnice de 30 mg este asociată cu o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor adverse importante, inclusiv evenimente asociate SEP, somnolență, fatigabilitate și creștere în greutate (vezi pct. 4.8). Ca urmare, dozele mai mari de 10 mg pe zi trebuie utilizate numai în cazuri excepționale și cu monitorizare clinică atentă (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Pacienții mai tineri au un risc crescut de a dezvolta reacții adverse asociate cu administrarea de aripiprazol.

Ca urmare, aripiprazolul nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu vârsta sub 13 ani (vezi pct. 4.8 și 5.1).

*Iritabilitate asociată cu tulburare autistă:* siguranța și eficacitatea aripiprazolului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

*Ticuri asociate cu sindromul Tourette:* siguranța și eficacitatea aripiprazolului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, stabilirea schemei terapeutice trebuie efectuată cu precauție. Cu toate acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

#### *Vârstnici*

Nu s-a stabilit siguranța și eficacitatea aripiprazolului în tratamentul schizofreniei sau al episoadelor de manie în tulburarea bipolară de tipul I la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici justifică acest lucru (vezi pct. 4.4).

#### *Sex*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

#### *Statutul de fumător*

Având în vedere calea de metabolizare a aripiprazolului, la fumători nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

#### *Ajustări ale dozelor din cauza interacțiunilor*

În cazul administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Atunci când inhibitorul CYP3A4 sau CYP2D6 este retras din terapia cu administrare concomitentă, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori puternici ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Atunci când inductorul CYP3A4 este retras din terapia cu administrare concomitentă, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

### Mod de administrare

Astoret comprimate orodispersabile se administrează pe cale orală.

Comprimatul orodispersabil trebuie plasat în gură, pe limbă, de unde se dispersează rapid în salivă. Poate fi administrat cu sau fără lichide. Îndepărtarea intactă a comprimatului orodispersabil din cavitatea bucală este dificilă. Având în vedere faptul că este fragil, comprimatul orodispersabil trebuie administrat imediat după deschiderea blisterului. Ca alternativă, se dizolvă comprimatul în apă și se bea suspensia obținută.

Comprimatele orodispersabile pot fi utilizate ca alternativă la comprimatele care conțin aripiprazol, la pacienții cu dificultăți de înghițire a acestor comprimate (vezi și pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie strict monitorizați pe parcursul acestei perioade.

#### Risc suicidar

Apariția comportamentului suicidar este inerentă în cazul afecțiunilor psihotice și al tulburărilor de dispoziție, iar în unele cazuri a fost raportată precoce, după începerea sau după modificarea tratamentului antipsihotic, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct. 4.8). Tratamentul antipsihotic trebuie asociat cu supravegherea atentă a pacienților cu risc crescut.

#### Tulburări cardiovasculare

Aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), boală cerebrală vasculară, afecțiuni care ar putea predispuce pacienții la hipotensiune arterială (deshidratare, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune arterială, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă.

Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă (TEV) după administrarea medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, toți factorii de risc posibili pentru TEV trebuie identificați înaintea și în timpul tratamentului cu aripiprazol și trebuie luate măsurile preventive necesare.

#### Prelungirea intervalului QT

În cadrul studiilor clinice cu aripiprazol, incidența intervalului QT prelungit a fost comparabilă cu cea observată în cazul administrării placebo. Aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu istoric familial de QT prelungit (vezi pct.4.8).

#### Dischinezie tardivă

În cadrul studiilor clinice în care s-a administrat tratament cu aripiprazol timp de cel mult 1 an, au existat raportări mai puțin frecvente de dischinezie cauzată de tratament. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă la un pacient cărui i s-a administrat tratament cu aripiprazol, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării (vezi pct.4.8).

Aceste simptome se pot agrava temporar sau pot chiar apărea după întreruperea tratamentului.

#### Alte simptome extrapiramidale (SEP)

În cadrul studiilor clinice cu aripiprazol efectuate la copii și adolescenți, au fost observate acatizie și parkinsonism. Dacă apar semne și simptome ale altor SEP la un pacient cărui i se administrează aripiprazol, trebuie avute în vedere reducerea dozei și monitorizarea clinică atentă.

#### Sindromul neuroleptic malign (SNM)

SNM cuprinde un complex de simptome cu potențial letal, asociat cu administrarea medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și

semne de instabilitate neuro-vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări ale ritmului cardiac). Alte semne pot include creșterea concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei și rabdomioliză, nu neapărat în asociere cu SNM. Dacă un pacient prezintă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a aripiprazolului.

### Convulsii

În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii.

Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile (vezi pct.4.8).

### Pacienți vârstnici cu psihoză asociată dementei

#### *Mortalitate crescută*

În cadrul a trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârstă medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), în care s-a administrat aripiprazol la pacienții vârstnici cu psihoză asociată cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat un risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, rata de deces a fost de 3,5 %, comparativ cu 1,7 % în grupul la care s-a administrat placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost de etiologie cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită) sau infecțioasă (de exemplu, pneumonie) (vezi pct.4.8).

#### *Reacții adverse cerebrovasculare*

În cadrul aceluiași studii, reacțiile adverse cerebrovasculare (de exemplu, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu), inclusiv decese, au fost raportate la pacienți (vârstă medie: 84 ani; interval: 78-88 ani). Per ansamblu, 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în cadrul acestor studii clinice. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, în unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, s-a observat o relație doză-răspuns semnificativă în ceea ce privește reacțiile adverse cerebrovasculare la pacienții tratați cu aripiprazol (vezi pct.4.8).

Aripiprazol nu este indicat pentru tratamentul pacienților cu psihoză asociată cu demență.

### Hiperglicemie și diabet zaharat

La pacienții cărora li s-au administrat medicamente antipsihotice atipice, inclusiv aripiprazol, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză sau comă hiperosmolară sau deces. Factorii de risc care pot predispuce pacienții la complicații severe includ obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește frecvența reacțiilor adverse asociate hiperglicemiei (inclusiv diabet zaharat) sau a valorilor anormale ale glicemiei în analizele de laborator, comparativ cu placebo. Nu sunt disponibile estimări precise ale riscului privind reacțiile adverse asociate hiperglicemiei la pacienții tratați cu aripiprazol și alte medicamente antipsihotice atipice, care să permită comparații directe. Pacienții tratați cu orice medicamente antipsihotice, incluzând aripiprazol, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați periodic pentru depistarea înrăutățirii controlului glicemic (vezi pct.4.8).

### Hipersensibilitate

În cazul administrării aripiprazolului pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

### Creștere ponderală

Creșterea ponderală este observată frecvent la pacienții cu schizofrenie și manie în tulburarea bipolară din cauza comorbidităților, administrării antipsihoticelor cunoscute prin faptul că provoacă creștere ponderală, stilului de viață dezordonat, și ar putea duce la complicații severe. Creșterea ponderală a fost raportată după punerea medicamentului pe piață, la pacienții cărora li s-a prescris aripiprazol. Atunci când este întâlnită, aceasta apare de obicei la pacienții cu factori de risc semnificativi, cum sunt antecedente de diabet zaharat, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. În cadrul studiilor clinice nu s-a demonstrat că aripiprazol induce o creștere ponderală relevantă clinic la adulți (vezi pct. 5.1). În cadrul studiilor clinice la pacienți adolescenți cu manie în cadrul tulburării bipolare, s-a demonstrat că administrarea aripiprazolului este asociată cu creștere ponderală după 4 săptămâni de tratament. Creșterea ponderală trebuie monitorizată la pacienții adolescenți cu manie în cadrul tulburării bipolare. În cazul în care creșterea ponderală este semnificativă clinic, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi pct. 4.8).

### Disfagie

Utilizarea medicamentelor antipsihotice, inclusiv aripiprazol, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

### Dependență patologică de jocuri de noroc și alte tulburări de control al impulsurilor

Pacienții pot prezenta impulsuri crescute, în special pentru jocurile de noroc, și incapacitatea de a controla aceste impulsuri în timpul administrării de aripiprazol. Alte impulsuri raportate includ: impulsuri sexuale crescute, cumpărat compulsiv, hiperfagie sau mâncat compulsiv și alte comportamente impulsive și compulsive. Este important ca medicii prescriptori să întrebe în mod specific pacienții sau persoanele care au grijă de aceștia despre dezvoltarea de impulsuri de joc de noroc, impulsuri sexuale, cumpărat compulsiv, hiperfagie sau mâncat compulsiv sau alte impulsuri nou apărute sau crescute pe durata tratamentului cu aripiprazol. Trebuie menționat că simptomele legate de controlul impulsurilor pot fi asociate cu tulburarea de fond; totuși, în unele cazuri, s-a raportat încetarea impulsurilor la reducerea dozei sau la întreruperea administrării medicamentului. Tulburările de control al impulsurilor pot determina vătămarea pacientului și a altor persoane, dacă nu sunt recunoscute. Dacă un pacient dezvoltă astfel de impulsuri pe durata administrării de aripiprazol, se va lua în considerare reducerea dozei sau oprirea administrării medicamentului (vezi pct. 4.8).

### Pacienți care prezintă ADHD (attention deficit hyperactivity disorder - tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție)

Cu toate că frecvența tulburării bipolare de tipul I asociată cu ADHD este mare, datele cu privire la siguranță în cazul administrării concomitente de aripiprazol și a medicamentelor cu efect stimulant sunt foarte limitate; prin urmare se recomandă prudență maximă atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent.

### Căderi

Aripiprazolul poate cauza somnolență, hipotensiune arterială posturală, instabilitate motorie și senzorială, care pot duce la căderi. Trebuie exercitată precauție în tratamentul pacienților aflați la risc crescut și trebuie luată în considerare o doză inițială scăzută (de exemplu, pacienți vârstnici sau slăbiți; vezi pct. 4.2).

### Aspartam

Astoret comprimate orodispersabile conține aspartam. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilketonurie (PKU), o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

### Zahăr

Astoret comprimate orodispersabile conține zahăr.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament. Poate fi dăunător pentru dinți.

#### Sodiu

Astoret comprimate orodispersabile conține sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor  $\alpha_1$ -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor medicamente antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivelul SNC, se impune prudență atunci când aripiprazolul este administrat în asociere cu alcoolul etilic sau cu alte medicamente cu acțiune asupra SNC, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Se impune prudență atunci când aripiprazolul este administrat concomitent cu alte medicamente despre care se cunoaște faptul că provoacă o prelungire a intervalului QT sau dezechilibru electrolitic.

#### Potențialul altor medicamente de a influența efectul aripiprazolului

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor  $H_2$ , reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat a fi relevant din punct de vedere clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la fumători.

#### *Chinidină și alți inhibitori ai CYP2D6*

În cadrul unui studiu clinic la care au participat subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC a aripiprazolului cu 107%, în timp ce  $C_{max}$  a rămas neschimbată. Valorile ASC și  $C_{max}$  ale dehidro-aripiprazolului, metabolitul activ, au scăzut cu 32% și, respectiv, cu 47%.

Doza de aripiprazol trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă atunci când acesta se administrează concomitent cu chinidină. Deoarece se anticipează că alți inhibitori puternici ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, pot avea efecte similare, trebuie efectuate reduceri similare ale dozei.

#### *Ketoconazol și alți inhibitori ai CYP3A4*

În cadrul unui studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și  $C_{max}$  ale aripiprazolului cu 63 % și, respectiv, cu 37%. ASC și  $C_{max}$  ale dehidro-aripiprazolului au crescut cu 77% și, respectiv, cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin intermediul CYP2D6, administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin intermediul CYP2D6.

În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori puternici ai CYP3A4 cu aripiprazol, beneficiile concomitente trebuie să depășească posibilele riscuri pentru pacient. Atunci când se administrează ketoconazol concomitent cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza recomandată. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie efectuate reduceri similare ale dozei (vezi pct. 4.2).

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau CYP3A4, dozele de aripiprazol trebuie crescute la valorile anterioare administrării tratamentului concomitent.

Atunci când aripiprazolul se administrează concomitent cu inhibitori slabi ai CYP3A4 (de exemplu diltiazem) sau ai CYP2D6 (de exemplu escitalopram), ar putea apărea o creștere moderată a concentrațiilor plasmatice ale aripiprazolului.

#### *Carbamazepină și alți inhibitori ai CYP3A4*

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor puternic al CYP3A4, și a aripiprazolului pe cale orală la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă, mediile geometrice ale valorilor  $C_{max}$  și ASC ale aripiprazolului au fost cu 68% și, respectiv, cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul monoterapiei cu aripiprazol (30 mg). În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, mediile geometrice ale valorilor  $C_{max}$  și ASC ale dehidro-aripiprazolului au fost cu 69% și, respectiv, cu 71% mai mici, comparativ cu valorile obținute după monoterapia cu aripiprazol.

Doza de aripiprazol trebuie dublată atunci când acesta se administrează concomitent cu carbamazepina. Deoarece se așteaptă ca administrarea concomitentă de aripiprazol și alți inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării concomitente a inductorilor puternici ai CYP3A4, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată.

#### *Valproat și litiu*

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazolul, nu s-a observat nicio modificare semnificativă din punct de vedere clinic a concentrațiilor plasmatice de aripiprazol și, prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei la administrarea valproatului sau litiului împreună cu aripiprazol.

#### Potențialul aripiprazolului de a influența efectele altor medicamente

În cadrul studiilor clinice, administrarea de doze de aripiprazol de 10 mg/zi până la 30 mg pe zi nu a prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), CYP2C9 (warfarină), CYP2C19 (omeprazol) și CYP3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul nu au prezentat potențial de modificare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. Prin urmare, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul a fost administrat concomitent fie cu valproat, fie cu litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă din punct de vedere clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

#### *Sindromul serotoninergic*

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic la pacienți cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol, iar semnele și simptomele posibile ale acestuia pot să apară în special în cazurile de administrare concomitentă cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei/ inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și noradrenalinei ISRS/IRSN, sau cu alte medicamente despre care se cunoaște faptul că măresc concentrațiile plasmatice ale aripiprazolului (vezi pct. 4.8).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există studii adecvate, bine controlate privind utilizarea aripiprazolului la femeile gravide. S-au raportat malformații congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu au putut exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă rămân gravide sau intenționează să rămână gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a preocupărilor legate de studiile privind funcția de reproducere la animale, acest medicament nu trebuie



utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv aripiprazol) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

#### Alăptarea

Aripiprazol/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu aripiprazol având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea, conform datelor provenite din studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Astoret are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, din cauza potențialelor efecte asupra sistemului nervos și a celor vizuale, cum sunt sedarea, somnolența, sincopa, vederea încețoșată, diplopie (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo sunt acatizie și greață, fiecare apărând la mai mult de 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol pe cale orală.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Incidența reacțiilor adverse la medicament (RAM) asociate cu tratamentul cu aripiprazol este descrisă tabelar mai jos. Tabelul se bazează pe evenimentele adverse raportate în timpul studiilor clinice și/sau a utilizării după punerea pe piață.

Toate reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență; foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse raportate în timpul utilizării după punerea pe piață nu poate fi stabilită, întrucât acestea provin din raportări spontane. În consecință, aceste evenimente adverse sunt clasificate drept „cu frecvență necunoscută”.

	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Leucopenie Neutropenie Trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții alergice (de exemplu, reacție anafilactică, angioedem,

			inclusiv tumefiere a limbii, edem al limbii, edem al feței, prurit alergic, urticarie)
<b>Tulburări endocrine</b>		Hiperprolactinemie Scădere a prolactinei sanguine	Comă diabetică hiperosmolară Cetoacidoză diabetică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Diabet zaharat	Hiperglicemie	Hiponatremie Anorexie
<b>Tulburări psihice</b>	Insomnie Anxietate Neliniște	Depresie Hipersexualitate	Tentativă de suicid, idei suicidare și suicid finalizat (vezi pct. 4.4) Dependență patologică de jocuri de noroc Tulburări de control al impulsurilor Hiperfagie Cumpărat compulsiv Poriomanie Agresivitate Agitație Nervozitate
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Acatizie Tulburare extrapiramidală Tremor Cefalee Sedare Somnolență Amețeli	Dischinezie tardivă Distonie Sindromul picioarelor neliniștite	Sindrom neuroleptic malign (SNM) Convulsii de tip grand mal Sindrom serotoninergic Tulburări de vorbire
<b>Tulburări oculare</b>	Vedere încețoșată	Diplopie Fotofobie	Criză oculogiră
<b>Tulburări cardiace</b>		Tahicardie	Moarte subită inexplicabilă Torsada vârfulor Aritmii ventriculare Stop cardiac Bradycardie
<b>Tulburări vasculare</b>		Hipotensiune arterială ortostatică	Trombembolism venos (inclusiv embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă) Hipertensiune arterială Sincopă
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Sughit	Pneumonie de aspirație Laringospasm Spasm orofaringian
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Constipație Dispepsie Greață Hipersecreție salivară Vărsături		Pancreatită Disfagie Diaree Disconfort abdominal Disconfort gastric

<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Insuficiență hepatică Hepatită Icter
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Erupecii cutanate tranzitorii Reacții de fotosensibilitate Alopecie Hiperhidroză Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			Rabdomioliză Mialgii Rigiditate
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			Incontinență urinară Retenție urinară
<b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>			Sindrom neonatal de sevraj (vezi pct. 4.6)
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>			Priapism
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Fatigabilitate		Tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu, hipotermie, pirexie) Dureri toracice Edeme periferice
<b>Investigații diagnostice</b>			Scădere în greutate Creștere în greutate Creșterea valorii alanin aminotransferazei Creșterea valorii aspartat aminotransferazei Creșterea valorii gama glutamil transferazei Creșterea valorii fosfatazei alcaline Prelungire a intervalului QT Creștere a valorii glicemiei Creștere a valorii hemoglobinei glicozilate Fluctuații ale glicemiei Creștere a valorii creatin fosfokinazei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Adulți

Simptome extrapiramidale (SEP)

*Schizofrenie* - în cadrul unui studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52 săptămâni, pacienții cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatizie, distonie și dischinezie, comparativ cu cei cărora li s-a administrat haloperidol (57,3%). În cadrul unui studiu pe termen lung controlat cu placebo, cu durata de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 19% la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol și de 13,1% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cadrul unui alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol și de 15,1% la pacienții cărora li s-a administrat olanzapină.

*Episoade maniacale în tulburarea bipolară de tipul I* - în cadrul unui studiu controlat cu durata de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol și de 53,3% la pacienții cărora li s-a administrat haloperidol. În cadrul unui alt studiu cu durata de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol și de 17,6% la cei cărora li s-a administrat tratament cu litiu. În faza de menținere pe termen lung din cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2% la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol și de 15,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### Acatizie

În cadrul studiilor controlate cu placebo, incidența acatiziei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol și de 3,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. La pacienții cu schizofrenie, incidența acatiziei a fost de 6,2% în grupul de tratament cu aripiprazol și de 3% în grupul la care s-a administrat placebo.

#### Distonie

*Efect specific clasei de medicamente:* în timpul primelor zile de tratament, la indivizii susceptibili pot apărea simptome de distonie, contracții neobișnuite, prelungite ale grupelor musculare. Simptomele de distonie includ: spasm al musculaturii gâtului, care progresează uneori până la contracturi ale gâtului, dificultate la deglutiție, dificultate la respirație și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot apărea la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare în asocieră cu medicamente antipsihotice de primă generație cu acțiune intensă și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

#### Prolactină

În studiile clinice pentru indicațiile aprobate și după punerea pe piață, s-au observat atât cazuri de creștere, cât și de reducere a concentrațiilor serice de prolactină comparativ cu nivelul inițial la administrarea de aripiprazol (vezi pct 5.1).

#### Teste de laborator

Comparațiile între aripiprazol și placebo, în ceea ce privește procentul pacienților care pot prezenta modificări semnificative clinic ale valorilor investigațiilor paraclinice de rutină și ale parametrilor lipidici (vezi pct. 5.1), nu au evidențiat diferențe importante din punct de vedere medical. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale CPK (creatinfosfokinazei), în general tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu aripiprazol, comparativ cu 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### Copii și adolescenți

##### *Schizofrenie la pacienți adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste*

În cadrul unui studiu clinic controlat cu placebo, pe termen scurt, în care au fost incluși 302 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) cu schizofrenie, frecvența și tipul reacțiilor adverse au fost similare cu cele de la adulți, cu excepția următoarelor reacții care au fost raportate mai frecvent la adolescenții tratați cu aripiprazol decât la adulții tratați cu aripiprazol (și mult mai frecvent decât în cazul administrării placebo):

Somnolența/sedarea și tulburarea extrapiramidală au fost raportate foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ), iar xerostomia, creșterea apetitului alimentar și hipotensiunea arterială ortostatică au fost raportate frecvent ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ).

Profilul de siguranță în cadrul unui studiu deschis, de extensie, cu durata de 26 săptămâni, a fost similar cu cel observat în cadrul studiului clinic controlat cu placebo, pe termen scurt.

Profilul de siguranță într-un studiu pe termen lung, dublu-orb, controlat cu placebo a fost de asemenea similar, cu excepția următoarelor reacții adverse, care au fost raportate mai frecvent decât la pacienții copii și adolescenți cărora li se administra placebo: scăderea în greutate, creșterea insulinemiei, aritmia și leucopenia au fost raportate frecvent ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ).

La populația globală de adolescenți cu schizofrenie (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) cu expunere de până la 2 ani, incidența concentrațiilor serice de prolactină mici la fete ( $< 3$  ng/ml) și băieți ( $< 2$  ng/ml) a fost de 29,5% și, respectiv, de 48,3%.

La populația de adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) cu schizofrenie, expuși la aripiprazol în doză de 5 până la 30 mg timp de maximum 72 luni, incidența concentrațiilor serice de prolactină mici la fete ( $< 3$  ng/ml) și băieți ( $< 2$  ng/ml) a fost de 25,6% și, respectiv, de 45%.

În cadrul a două studii pe termen lung la pacienți adolescenți (13-17 ani) cu schizofrenie și tulburare bipolară tratați cu aripiprazol, incidența concentrațiilor mici de prolactină serică la fete ( $< 3$  ng/ml) și băieți ( $< 2$  ng/ml) a fost de 37,0 % și, respectiv, 59,4 %.

#### *Episoade maniacale în tulburarea bipolară de tipul I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste*

Frecvența și tipul reacțiilor adverse la adolescenți cu tulburare bipolară de tipul I au fost similare celor întâlnite la adulți, cu excepția următoarelor reacții: foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ) somnolență (23%), tulburări extrapiramidale (18,4%), acatizie (16%) și fatigabilitate (11,8%); și frecvent ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) durere abdominală superioară, tahicardie, creștere ponderală, apetit alimentar crescut, spasme musculare și dischinezie.

Următoarele reacții adverse au avut o posibilă relație doză-răspuns; tulburare extrapiramidală (incidențele au fost de 9,1% pentru doza de 10 mg, 28,8% pentru doza de 30 mg, 1,7% pentru placebo); și acatizie (incidențele au fost de 12,1% pentru doza de 10 mg, 20,3% pentru doza de 30 mg, 1,7% pentru placebo).

Modificările medii privind greutatea corporală la adolescenții cu tulburare bipolară de tipul I la 12 și 30 săptămâni au fost de 2,4 kg și 5,8 kg în cazul administrării de aripiprazol și de 0,2 kg și, respectiv, de 2,3 kg în cazul administrării de placebo.

La copii și adolescenți, somnolența și fatigabilitatea au fost observate mai frecvent la pacienții cu tulburare bipolară, comparativ cu pacienții cu schizofrenie.

La copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu tulburare bipolară, în cazul expunerii cu durată de până la 30 săptămâni, incidența concentrațiilor serice de prolactină scăzute la fete ( $< 3$  ng/ml) a fost de 28%, iar la băieți ( $< 2$  ng/ml) de 53,3%.

#### *Dependență patologică de jocuri de noroc și alte tulburări de control al impulsurilor*

La pacienții tratați cu aripiprazol, pot apărea dependență patologică de jocuri de noroc, hipersexualitate, cumpărat compulsiv și hiperfagie sau mâncat compulsiv (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Semne și simptome

În cadrul studiilor clinice și din experiența după punerea pe piață, supradozajul accidental sau intenționat acut cu aripiprazol utilizat în monoterapie a fost identificat la pacienți adulți, cu doze estimative raportate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele observate, care pot fi importante din punct de vedere medical, au inclus letargie, creștere a tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele raportate, care pot fi grave din punct de vedere medical, includ somnolență, pierdere tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

#### Abordarea terapeutică a supradozajului

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie concentrată pe tratamentul de susținere a funcțiilor vitale, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratament simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării mai multor medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat și trebuie să includă monitorizarea continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C<sub>max</sub> de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51 %, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

#### Hemodializă

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

#### Mecanism de acțiune

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în tulburare bipolară de tipul I este mediată prin intermediul unui efect combinat de agonism parțial față de receptorii dopaminergici D<sub>2</sub> și serotoninergici 5-HT<sub>1A</sub> și de antagonism față de receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2A</sub>.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste în modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste în modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D<sub>2</sub> și D<sub>3</sub>, serotoninergici 5-HT<sub>1A</sub> și 5-HT<sub>2A</sub> și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D<sub>4</sub>, serotoninergici 5-HT<sub>2C</sub> și 5-HT<sub>7</sub>, alfa-1 adrenergici și histaminergici H<sub>1</sub>. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și nicio afinitate semnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Dozele de aripiprazol cuprinse între 0,5 mg și 30 mg, administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși, au determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu <sup>11</sup>C, un ligand al receptorului dopaminergic D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectată prin tomografie cu emisie de pozitroni.

#### Eficacitate clinică și siguranță

## Adulți

### Schizofrenie

În cadrul a trei studii clinice pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo, în care au fost incluși 1228 pacienți adulți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o ameliorare mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

Aripiprazolul este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții adulți care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. În cadrul unui studiu clinic controlat cu haloperidol, procentul pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspuns terapeutic la 52 săptămâni a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73%). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30%). Scorurile reale înregistrate pe scalele utilizate în cadrul evaluărilor criteriilor finale secundare, incluzând Scala simptomelor pozitive și negative pentru schizofrenie (Positive And Negative Syndrom Scale (PANSS)) și Scala Montgomery-Asberg de evaluare a depresiei (Depression Rating Scale (MADRS)), au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26 săptămâni, la pacienți adulți cu schizofrenie cronică stabilizați clinic, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol și 57% în grupul la care s-a administrat placebo.

### Creștere ponderală

În cadrul studiilor clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri ponderale relevante din punct de vedere clinic. În cadrul unui studiu clinic multinațional, dublu orb, controlat cu olanzapină, cu durata de 26 săptămâni, efectuat pentru indicația de schizofrenie, în care au fost incluși 314 pacienți adulți și al cărui criteriu final principal de evaluare a fost creșterea ponderală, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere ponderală de cel puțin 7% față de valoarea inițială (o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutateii inițiale de aproximativ 80,5 kg) în cazul administrării aripiprazolului (n = 18, sau 13% dintre pacienții care au putut fi evaluați), comparativ cu olanzapina (n = 45, sau 33% dintre pacienții care au putut fi evaluați).

### Parametrii lipidici

Într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din cadrul studiilor clinice controlate cu placebo la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce modificări relevante din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatice de colesterol total, trigliceride, lipoproteine cu densitate ridicată (HDL) colesterol și lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) colesterol.

### Prolactină

Valorile prolactinemiei au fost evaluate în cadrul tuturor studiilor clinice, cu toate dozele de aripiprazol (n = 28242). Incidența hiperprolactinemiei sau creșterea concentrațiilor serice de prolactină la pacienții tratați cu aripiprazol (0,3 %) a fost similară cu cea înregistrată pentru placebo (0,2 %). La pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol, perioada mediană până la debut a fost de 42 de zile și durata mediană a fost de 34 de zile.

Incidența hiperprolactinemiei sau scăderea concentrațiilor serice de prolactină la pacienții tratați cu aripiprazol a fost de 0,4 %, comparativ cu 0,02 % la pacienții la care s-a administrat placebo. La pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol, perioada mediană până la debut a fost de 30 de zile și durata mediană a fost de 194 de zile.

### Episoade maniacale în tulburarea bipolară de tipul I

În cadrul a două studii clinice controlate cu placebo, cu doză flexibilă, cu monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare de tipul I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în ceea ce privește reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără manifestări psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă.

În cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni, care a inclus pacienți cu un episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare de tipul I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În cadrul a două studii clinice controlate cu placebo și comparator cu substanță activă, cu monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare de tipul I, cu sau fără manifestări psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidol în săptămâna a 12-a. În săptămâna a 12-a, aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, că determină remisia simptomatologiei maniacale la un procent de pacienți comparabil cu cel observat în cazul administrării de litiu sau haloperidol.

În cadrul unui studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, care a inclus pacienți cu un episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare de tipul I, cu sau fără manifestări psihotice, care au fost parțial non-responsivi la tratamentul cu litiu sau cu valproat timp de 2 săptămâni, la concentrațiile serice terapeutice, administrarea de aripiprazol ca terapie adăugată a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau cu valproat.

În cadrul unui studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 26 săptămâni, care a fost urmat de o perioadă de extensie de 74 săptămâni, efectuat la pacienții cu episoade maniacale aflați în remisie după tratamentul cu aripiprazol, în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

În cadrul unui studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 52 săptămâni, efectuat la pacienți cu tulburare bipolară de tipul I cu episod maniacal curent sau mixt, la care s-a obținut o remisie susținută (YMRS [*Young Mania Rating Scale* – Scala Young de evaluare a maniei] și MADRS cu scoruri totale  $\leq 12$ ) și cărora li s-a administrat aripiprazol (10 mg pe zi până la 30 mg pe zi) ca terapie adăugată la tratamentul cu litiu sau valproat timp de 12 săptămâni consecutive, adăugarea de aripiprazol a demonstrat superioritate comparativ cu placebo, cu o scădere a riscului cu 46% (rata de risc de 0,54) în prevenirea recurenței tulburării bipolare și cu o scădere a riscului cu 65% (rata de risc de 0,35) în prevenirea recurenței episodului maniacal, comparativ cu terapia la care s-a adăugat placebo, dar a eșuat în a demonstra superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței episodului depresiv. Tratamentul adjuvant cu aripiprazol a demonstrat superioritate față de placebo în ceea ce privește criteriul secundar de evaluare - scorul privind severitatea bolii [*Severity of Illness* (SOI; manie)] ale scalei CGI-BP (*Clinical Global Impression - Bipolar version* – Impresia clinică globală - Versiunea pentru tulburare bipolară).

În cadrul acestui studiu clinic, de tip deschis, pacienții au fost repartizați de către investigatori în grupul cu monoterapie fie cu litiu, fie cu valproat, pentru a determina lipsa de răspuns parțial. Pacienții au fost stabiliți timp de cel puțin 12 săptămâni consecutive, utilizându-se aripiprazol în asociere cu același stabilizator de dispoziție.

Pacienții stabiliți au fost apoi repartizați randomizat pentru a continua tratamentul cu același stabilizator de dispoziție, în regim dublu orb, în grupul cu administrare de aripiprazol sau placebo. În faza de randomizare au fost evaluate patru subgrupuri de stabilizatori de dispoziție: aripiprazol + litiu; aripiprazol + valproat; placebo + litiu; placebo + valproat.

Ratele Kaplan-Meier pentru recurența oricărui episod de modificare a dispoziției pentru grupul cu tratament adăugat au fost de 16% la pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol + litiu și de 18% la pacienții cărora li s-a administrat aripiprazol + valproat, comparativ cu 45% la pacienții cărora li s-a administrat placebo + litiu și 19% la pacienții cărora li s-a administrat placebo + valproat.

## Copii și adolescenți

### Schizofrenie la adolescenți

În cadrul unui studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni, în care au fost incluși 302 pacienți adolescenți cu schizofrenie (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), prezentând simptome pozitive sau



negative, administrarea de aripiprazol a fost asociată cu ameliorări mai mari, semnificative din punct de vedere statistic, ale simptomelor psihotice, comparativ cu administrarea de placebo.

În cadrul unei sub-analize la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani, reprezentând 74% din populația totală înrolată, menținerea efectului a fost observată pe parcursul studiului de extensie în regim deschis, cu durata de 26 săptămâni.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 60 până la 89 de săptămâni, la subiecți adolescenți (n = 146; cu vârste de 13-17 ani) cu schizofrenie, s-a observat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește rata de recidivă a simptomelor psihotice între grupul cu aripiprazol (19,39 %) și cel cu placebo (37,50 %). Estimarea punctuală a ratei de risc (RR) a fost de 0,461 (interval de încredere 95%, 0,242-0,879) la populația completă. În analizele pe subgrupuri, estimarea punctuală a RR a fost de 0,495 pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 13 și 14 ani, comparativ cu 0,454 pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani. Cu toate acestea, estimarea RR pentru grupul mai tânăr (13-14 ani) nu a fost exactă, reflectând numărul mai mic de subiecți în acel grup (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), iar intervalul de încredere pentru această estimare (cuprins între 0,151 și 1,628) nu a permis formularea de concluzii cu privire la prezența unui efect al tratamentului. În schimb, intervalul de încredere de 95% pentru RR din subgrupul cu vârste mai mari (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) a fost cuprins între 0,242 și 0,879 și, astfel, s-a putut concluziona că există un efect al tratamentului la pacienții cu vârste mai mari.

#### Episoade maniacale în tulburarea bipolară de tip I la copii și adolescenți

Aripiprazolul a fost studiat în cadrul unui studiu controlat cu placebo cu durata de 30 săptămâni, în care au fost incluși 296 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani), care au îndeplinit criteriile DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – Manualul de diagnostic și clasificare statistică a tulburărilor mintale) pentru tulburarea bipolară de tipul I, cu episoade maniacale sau mixte, cu sau fără caracteristici psihotice și care au avut scorul YMRS  $\geq$  20 la momentul inițial. Dintre pacienții incluși în analiza primară privind eficacitatea, 139 pacienți au fost diagnosticați cu ADHD asociată (Attention deficit hyperactivity disorder - tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție).

Aripiprazolul a fost superior față de placebo în ceea ce privește modificările scorului Y-MRS total în săptămâna 4 și în săptămâna 12, față de momentul inițial. Într-o analiză post-hoc, îmbunătățirea față de placebo a fost mai importantă la pacienții cu comorbiditate asociată ADHD, comparativ cu grupul fără ADHD, în cazul în care nu a existat nicio diferență comparativ cu placebo. Prevenirea recurenței nu a fost stabilită.

Cele mai frecvente evenimente adverse rezultate ca urmare a tratamentului la pacienții cărora li s-a administrat doza de 30 mg au fost tulburarea extrapiramidală (28,3%), somnolență (27,3%), cefalee (23,2%) și greață (14,1%). Creșterea ponderală medie în cadrul perioadei de tratament cu durata de 30 săptămâni a fost de 2,9 kg, comparativ cu 0,98 kg la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### Iritabilitate asociată cu tulburarea autistă la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2)

Aripiprazolul a fost studiat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani în cadrul a două studii clinice controlate cu placebo, cu durata de 8 săptămâni [o doză flexibilă (2 mg/zi până la 15 mg pe zi) și o doză fixă (5mg/zi, 10 mg/zi, sau 15 mg pe zi)] și în cadrul unui studiu deschis cu durata de 52 săptămâni. În cadrul acestor studii, doza inițială a fost de 2 mg pe zi, crescută la 5 mg pe zi după o săptămână, și apoi crescută săptămânal cu 5 mg, până la doza țintă. Peste 75% dintre pacienți au avut vârsta mai mică de 13 ani. Aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, pe subscala de iritabilitate a listei de verificare a comportamentului aberant (Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei constatări nu a fost stabilită. Profilul de siguranță a inclus creșterea ponderală și modificări ale concentrațiilor serice de prolactină. Durata studiului de siguranță pe termen lung a fost limitată la 52 săptămâni. În cadrul studiilor cumulate, incidența concentrațiilor serice de prolactină mici la fete (< 3 ng/ml) și băieți (< 2 ng/ml) la pacienții tratați cu aripiprazol a fost de 27/46 (58,7%) și, respectiv, 258/298 (86,6%). În studiile clinice controlate cu placebo, creșterea medie în greutate a fost de 0,4 kg în cazul administrării placebo și de 1,6 kg în cazul administrării aripiprazolului.

Aripiprazolul a fost studiat, de asemenea, în cadrul unui studiu cu tratament de întreținere, controlat cu placebo, pe termen lung. După o perioadă de stabilizare cu durata cuprinsă între 13 și 26 săptămâni în care s-a administrat tratament cu aripiprazol (2 mg/zi până la 15 mg/zi), la pacienții care au prezentat un răspuns stabil, fie s-a menținut tratamentul cu aripiprazol, fie s-a administrat placebo pentru următoarele 16 săptămâni. Ratele Kaplan-Meier de recădere în săptămâna 16 au fost de 35% pentru aripiprazol și de 52% pentru placebo; rata de risc pentru recădere pe parcursul celor 16 săptămâni (aripiprazol/placebo) a fost 0,57 (diferență nesemnificativă din punct de vedere statistic). Creșterea medie în greutate pe parcursul fazei de stabilizare (cu durata de până la 26 săptămâni) în cadrul căreia s-a administrat tratament cu aripiprazol a fost de 3,2 kg, iar o creștere medie ulterioară de 2,2 kg pentru aripiprazol, comparativ cu 0,6 kg pentru placebo, a fost observată în faza a doua (cu durata de 16 săptămâni) a studiului. Simptomele extrapiramidale au fost raportate în special în timpul fazei de stabilizare, la 17% dintre pacienți; tremorul a reprezentat 6,5% dintre aceste simptome.

#### Ticuri asociate cu sindromul Tourette la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2)

Eficacitatea aripiprazolului a fost studiată la copii și adolescenți cu sindrom Tourette (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, în care s-a utilizat un protocol cu grup de tratament cu doză fixă bazată pe greutate, într-un interval de doze cuprins între 5 mg pe zi și 20 mg pe zi și cu o doză inițială de 2 mg. Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani și au prezentat un punctaj mediu de 30 al Scorului total al ticurilor pe Scala Yale privind severitatea globală a ticurilor (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale - TTS-YGTSS) la evaluarea inițială. În săptămâna 8, aripiprazolul a demonstrat o îmbunătățire a modificării scorului TTS-YGTSS față de evaluarea inițială, de 13,35 pentru grupul la care s-a administrat doza mică (5 mg sau 10 mg) și de 16,94 pentru grupul la care s-a administrat doza mare (10 mg sau 20 mg), comparativ cu o îmbunătățire de 7,09 la grupul la care s-a administrat placebo.

Eficacitatea aripiprazolului la copii și adolescenți cu sindrom Tourette (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) a fost evaluată, de asemenea, în cazul administrării unei doze flexibile, într-un interval cuprins între 2 mg pe zi și 20 mg pe zi, cu o doză inițială de 2 mg, în cadrul unui studiu cu durata de 10 săptămâni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat în Coreea de Sud. Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani și au prezentat un punctaj mediu de 29 al TTS-YGTSS la evaluarea inițială. Aripiprazolul a arătat o îmbunătățire de 14,97 a punctajului TTS-YGTSS ca modificare față de evaluarea inițială la nivelul săptămânii 10, comparativ cu o îmbunătățire de 9,62 la grupul la care s-a administrat placebo.

În ambele studii de scurtă durată, nu s-a stabilit relevanța clinică a constatărilor referitoare la eficacitate, luând în considerare magnitudinea efectului terapeutic comparativ cu efectul substanțial al placebo și efectele neclare privind funcționarea psihosocială. Nu sunt disponibile date cu privire la eficacitatea și siguranța pe durată îndelungată a aripiprazolului în această tulburare fluctuantă.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul schizofreniei și în tratamentul tulburării afective bipolare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Aripiprazolul este bine absorbit, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse în decurs de 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul prezintă o metabolizare pre-sistemică minimă. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87%. Alimentele cu conținut hiperlipidic nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

### Distribuție

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, având un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, ceea ce indică o distribuție extravasculară în procent crescut. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

### Metabolizare

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic, în principal prin trei căi de metabolizare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament care predomină în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC a aripiprazolului în plasmă.

### Eliminare

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la persoanele care metabolizează rapid prin intermediul CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la persoanele care metabolizează lent prin intermediul CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, în principal pe cale hepatică.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [<sup>14</sup>C], aproximativ 27% din doza radioactivă administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60 % în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

### Copii și adolescenți

După corectarea diferențelor de greutate, farmacocinetica aripiprazolului și a dehidro-aripiprazolului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani a fost similară cu cea de la adulți.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### Vârșnici

Nu există diferențe în ceea ce privește farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși vârstnici și cei tineri și niciun efect detectabil al vârstei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

#### Sex

Nu există diferențe în ceea ce privește farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

#### Fumat

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat efecte semnificative clinic legate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

#### Rasă

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a indicat nicio dovadă a diferențelor legate de rasă în ceea ce privește farmacocinetica aripiprazolului.

#### Insuficiență renală

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

#### Insuficiență hepatică

Un studiu efectuat cu doză unică la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii privind capacitatea lor metabolică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri cu valori mult mai mari comparativ cu doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte erau limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenală dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscina și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20 mg/kg/zi până la 60 mg/kg/zi (care determină expuneri de 3 până la de 10 ori mai mari față de valoarea medie a ASC la starea de echilibru, la doza maximă recomandată la om) și creșterea incidenței carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor / carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la femelele de șobolan la doze de 60 mg/kg/ zi (care determină expuneri de 10 ori mai mari față de valoarea medie a ASC la starea de echilibru, la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea non-tumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost litiaza biliară, consecință a precipitării conjugatilor sulfat ai metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă, după administrarea orală repetată de doze de 25 mg/kg/zi până la 125 mg/kg/ zi (care determină expuneri de 1 până la 3 ori mai mari față de valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza utilizată în clinică sau sunt de 16 până la 81 ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m<sup>2</sup>). Cu toate acestea, în cadrul studiului cu durata de 39 săptămâni efectuat la om, concentrațiile conjugatilor sulfat ai hidroxi-aripiprazolului în bilă la doza maximă propusă de 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile biliare determinate la maimuță și sunt mult sub limitele acestora (6%) la testarea solubilității *in vitro*.

În studii cu doze repetate efectuate la șobolani și câini tineri, profilul de toxicitate al aripiprazolului a fost comparabil cu cel observat la animalele adulte și nu s-au evidențiat neurotoxicitate sau reacții adverse asupra dezvoltării.

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze care au determinat expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze care au determinat expuneri de 3 până la 11 ori mai mari față de valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, inclusiv osificare fetală tardivă, dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitatea maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

*Comprimat orodispersabil 10 mg:*

Celuloză microcristalină 101 și 200

Aspartam (E 951)

Xilitol

Acesulfam de potasiu

Amidon pregelatinizat

Croscarmeloză sodică

Crospovidonă

Acid tartric

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Aromă de vanilie (incluzând vanilină și zahăr)

Stearat de magneziu

Oxid roșu de fer (E 172)

*Comprimat orodispersabil 15 mg:*

Celuloză microcristalină 101 și 200  
Aspartam (E 951)  
Xilitol  
Acesulfam de potasiu  
Amidon pregelatinizat  
Croscarmeloză sodică  
Crospovidonă  
Acid tartric  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Aromă de vanilie (incluzând vanilină și zahăr)  
Stearat de magneziu  
Oxid galben de fer (E 172)

*Comprimat orodispersabil 30 mg:*

Celuloză microcristalină 101 și 200  
Aspartam (E 951)  
Xilitol  
Acesulfam de potasiu  
Amidon pregelatinizat  
Croscarmeloză sodică  
Crospovidonă  
Acid tartric  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Aromă de vanilie (incluzând vanilină și zahăr)  
Stearat de magneziu  
Oxid roșu de fer (E 172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele orodispersabile sunt ambalate în blistere din PA-Aluminiu-PVC / Aluminiu, cu folie detașabilă, care conțin 14, 28 și 49 comprimate orodispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia SA  
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, România

**8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13875/2021/01-03

13876/2021/01-03

13877/2021/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări - Aprilie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2023