

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazole Zentiva 5 mg comprimate
Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate
Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate
Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Aripiprazole Zentiva 5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține aripiprazol 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 33 mg (sub formă de monohidrat).

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține aripiprazol 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 66 mg (sub formă de monohidrat).

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate

Fiecare comprimat conține aripiprazol 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 99 mg (sub formă de monohidrat).

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate

Fiecare comprimat conține aripiprazol 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 198 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Aripiprazole Zentiva 5 mg comprimate

Comprimate nefilmate, rotunde, cu margini teșite, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „5” pe o față și fără marcaje pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 6 mm.

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate

Comprimate nefilmate, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „10” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 8 mm.
Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate

Comprimate nefilmate, rotunde, cu margini teșite, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „15” pe o față și fără marcaje pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 8,8 mm.

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate

Comprimate nefilmate, în formă de capsulă, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „30” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu dimensiuni de aproximativ 15,5 x 8 mm.
Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Aripiprazole Zentiva este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe din cadrul tulburării bipolare de tip I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la adulții care au avut episoade predominant maniacale și ale căror episoade maniacale au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct. 5.1).

Aripiprazole Zentiva este indicat pentru tratamentul cu durată de până la 12 săptămâni al episoadelor maniacale moderate până la severe din cadrul tulburării bipolare de tip 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 de Aripiprazole Zentiva este de 10 mg/zi sau 15 mg/zi, cu o doză de întreținere de 15 mg/zi, administrată după o schemă terapeutică cu o priză pe zi, fără legătură cu mesele.

Aripiprazole Zentiva este eficace în intervalul de doze cuprins între 10 mg/zi și 30 mg/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 cadrul tulburării bipolare de tip I

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Aripiprazole Zentiva este de 15 mg, administrată după o schemă terapeutică cu o priză pe zi, fără legătură cu mesele, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale din cadrul tulburării bipolare de tip I

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol în monoterapie sau terapie asociată, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

Copii și adolescenți

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Doza recomandată de Aripiprazole Zentiva este de 10 mg/zi, administrată după o schemă terapeutică cu o priză pe zi, fără legătură cu mesele. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 2 mg (utilizând un medicament corespunzător, care conține aripiprazol), administrată timp de 2 zile, care se crește la 5 mg pentru încă 2 zile, pentru a atinge doza zilnică recomandată de 10 mg. Când este necesar, creșterile ulterioare ale dozei trebuie administrate în incrementuri a câte 5 mg, fără a depăși doza zilnică maximă de 30 mg (vezi pct. 5.1).

Aripiprazole Zentiva este eficace în intervalul de doze cuprins între 10 mg/zi și 30 mg/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.

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

Episoade maniacale în cadrul tulburării bipolare de tip I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste

Doza recomandată de Aripiprazole Zentiva este de 10 mg/zi, administrată după o schemă terapeutică cu o priză pe zi, independent de orarul meselor. Tratamentul trebuie început cu o doză de 2 mg (utilizând un medicament corespunzător, care conține aripiprazol), administrată timp de 2 zile, care se crește la 5 mg pentru încă 2 zile, pentru a atinge doza zilnică recomandată de 10 mg.

Durata tratamentului trebuie să fie cea minim necesară pentru controlul simptomelor și nu trebuie să depășească 12 săptămâni. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 10 mg, iar o doză zilnică de 30 mg este asociată cu o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor adverse importante, inclusiv evenimente asociate simptomelor extrapiramidale (SEP), somnolență, fatigabilitate și creștere în greutate (vezi pct. 4.8). Prin urmare, dozele mai mari de 10 mg/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 prezenta reacții adverse asociate administrării aripiprazolului. Prin urmare, Aripiprazole Zentiva 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 dozelor la 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, dozele trebuie gestionate cu atenție. 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 dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea aripiprazolului în tratamentul schizofreniei sau al episoadelor de manie în tulburarea bipolară de tip I. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o impun (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, nu este necesară ajustarea dozei la fumători (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei din cauza interacțiunilor

În cazul administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A4 sau ai CYP2D6 și aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Ulterior, atunci când administrarea inhibitorului CYP3A4 sau al CYP2D6 este întreruptă din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori puternici ai CYP3A4 și aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Ulterior, atunci când administrarea inductorului CYP3A4 este întreruptă din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

Aripiprazole Zentiva se administrează oral.

Comprimatele orodispersabile pot fi utilizate ca alternativă la Aripiprazole Zentiva comprimate, la pacienții care prezintă dificultate în înghițirea Aripiprazole Zentiva comprimate (vezi 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 monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Risc suicidar

Apariția comportamentului suicidar este inerentă în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea tratamentului antipsihotic, care include tratamentul cu aripiprazol (vezi pct. 4.8). Tratamentul antipsihotic trebuie însoțit de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut.

Tulburări cardiovasculare

Aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală cardiovasculară diagnosticată (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), boală cerebrovasculară, afecțiuni care predispun 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 tromboembolism venos (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 măsuri de prevenție.

Prelungirea intervalului QT

În studiile clinice efectuate cu aripiprazol, incidența intervalului QT prelungit a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de interval QT prelungit, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 4.8).

Diskinezie tardivă

În studiile clinice cu durata de cel mult un an, în timpul tratamentului cu aripiprazol au existat raportări mai puțin frecvente de diskinezie determinată de administrarea acestuia. Dacă la pacienții tratați cu aripiprazol apar semne și simptome de diskinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării (vezi pct. 4.8). Aceste simptome se pot agrava temporar sau pot să apară chiar și după întreruperea tratamentului.

Alte simptome extrapiramidale

În studiile clinice efectuate cu aripiprazol la copii și adolescenți, au fost observate acatizie și Parkinsonism. Dacă apar semne și simptome ale altor SEP la un pacient tratat cu aripiprazol, trebuie luate în considerare reducerea dozei și monitorizarea clinică atentă.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

SNM este un complex de simptome, potențial letal, asociat administrării antipsihoticelor. 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 mintal și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat, de asemenea, creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză nu neapărat în asociere cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice sugestive pentru SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a aripiprazolului.

Convulsii

În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. În consecință, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsii (vezi pct. 4.8).

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate dementei

Mortalitate crescută

În trei studii clinice placebo-controlate (n = 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56 până la 99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5 %, comparativ cu 1,7 % în grupul cu placebo. Deși cauzele de deces au fost variate, cea mai mare parte a deceselor au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu pneumonie) (vezi pct. 4.8).

Reacții adverse cerebrovasculare

În aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78 până la 88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3 % din pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6 % din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă doză-răspuns pentru reacțiile adverse cerebrovasculare (vezi pct. 4.8).

Aripiprazolul nu este indicat pentru tratamentul pacienților cu psihoză asociată demenței.

Hiperglicemie și diabet zaharat

La pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu aripiprazol, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Factorii de risc care pot predispute 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 valorile incidenței reacțiilor adverse asociate hiperglicemiei (incluzând diabetul zaharat) sau valorile de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol și alte antipsihotice atipice, nu sunt disponibile estimări precise ale riscului de apariție a reacțiilor adverse asociate hiperglicemiei pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, inclusiv cu aripiprazol, trebuie supravegheați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați în mod regulat pentru înrăutățirea controlului glicemiei (vezi pct. 4.8).

Hipersensibilitate

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

Creștere în greutate

Creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie sau cu manie în cadrul tulburării bipolare, din cauza comorbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute că determină creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat și poate determina complicații severe. După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-a prescris aripiprazol a fost raportată creșterea în greutate. Atunci când este întâlnită, apare mai ales la cei cu factori semnificativi de risc, precum antecedente de diabet zaharat, tulburări tiroidiene sau adenom de glandă pituitară. În studiile clinice, nu s-a evidențiat faptul că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic la adulți (vezi pct. 5.1). În studiile clinice efectuate la pacienți adolescenți cu manie în cadrul tulburării bipolare, s-a arătat că administrarea aripiprazolului este asociată cu creștere în greutate după 4 săptămâni de tratament. Creșterea în greutate trebuie monitorizată la pacienții adolescenți cu manie în cadrul tulburării bipolare. În cazul în care creșterea în greutate este semnificativă clinic, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi pct. 4.8).

Disfagie

Utilizarea antipsihoticelor, inclusiv a aripiprazolului, 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 pacienții sau

persoanele care au grijă de pacienți în mod specific despre dezvoltarea de impulsuri de joc de noroc, impulsuri sexuale, cumpărat compulsiv, hiperfagie sau mâncat compulsiv sau alte impulsuri noi 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 asociat tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție (ADHD)

Cu toate că frecvența asocierii dintre tulburarea bipolară de tip I și ADHD este mare, datele disponibile cu privire la siguranță în cazul utilizării concomitente a aripiprazolului și stimulamentelor sunt foarte limitate; prin urmare, se impune 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).

Lactoză

Aripiprazole Zentiva comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor medicamente antihipertensive.

Având în vedere că efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivelul sistemului nervos central (SNC), este necesară prudență atunci când aripiprazolul este administrat în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu acțiune la nivelul SNC, care au același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Este necesară prudență dacă aripiprazolul este administrat concomitent cu alte medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QT sau dezechilibru electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a influența acțiunea aripiprazolului

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H_2 , reduce viteza de absorbție a aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant 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

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC a aripiprazolului cu 107 %, în timp ce valoarea C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} ale dehidro-aripiprazolului, metabolitul activ, au scăzut cu 32 % și, respectiv, cu 47 %. În cazul administrării concomitente de aripiprazol și chinidină, doza de aripiprazol trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Se poate anticipa ca alți inhibitori puternici ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare și, prin urmare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Ketoconazol și alți inhibitori ai CYP3A4

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut valorile ASC și C_{max} ale aripiprazolului cu 63 % și, respectiv, cu 37 %. Valorile ASC și C_{max} ale dehidro-aripiprazolului au crescut cu 77 % și, respectiv, cu 43 %. La pacienții care sunt metabolizatori lenți pe calea CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele la pacienții care sunt metabolizatori rapizi pe calea CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori puternici ai CYP3A4 cu aripiprazol, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Atunci când se administrează concomitent ketoconazol și aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Se poate anticipa ca alți inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii de protează HIV, să prezinte efecte similare și, prin urmare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei (vezi pct. 4.2).

După întreruperea administrării inhibitorului CYP2D6 sau al CYP3A4, dozele de aripiprazol trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când aripiprazolul este utilizat concomitent cu inhibitori slabi ai CYP3A4 (de exemplu diltiazem) sau ai CYP2D6 (de exemplu escitalopram), se pot anticipa creșteri modeste ale concentrațiilor plasmatice ale aripiprazolului.

Carbamazepină și alți inductori 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 pentru aripiprazol au fost cu 68 % și, respectiv, cu 73 % mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC pentru dehidro-aripiprazol au fost cu 69 % și, respectiv, cu 71 % mai mici, decât cele obținute după administrarea aripiprazolului în monoterapie.

În cazul administrării concomitente de aripiprazol și carbamazepină, doza de aripiprazol trebuie dublată. Se poate anticipa ca administrarea concomitentă de aripiprazol și alți inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoare) să prezinte efecte similare și, prin urmare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor puternici ai CYP3A4, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată.

Valproat și litiu

Atunci când fie litiul, fie valproatul a fost administrat concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor 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 acțiunea altor medicamente

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg/zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), CYP2C9 (warfarină), CYP2C19 (omeprazol) și CYP3A4 (dextrometorfan). În plus, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul nu au arătat *in vitro* un 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 s-a administrat concomitent cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu a existat nicio modificare clinic importantă a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

Sindromul serotoninergic

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic la pacienți tratați cu aripiprazol, iar posibile semne și simptome ale acestui sindrom pot să apară în special în cazurile de utilizare concomitentă cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei /inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (ISRS/ISRSN), sau cu alte medicamente cunoscute a crește concentrațiile plasmatiche ale aripiprazolului (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate, efectuate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat malformații congenitale; cu toate acestea, nu a putut fi stabilită o relație de cauzalitate cu administrarea aripiprazolului. Studiile la animale nu pot 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 problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul așteptat justifică clar riscul potențial pentru făt.

Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv aripiprazol) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de sevraj, 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 hrănire. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

Alăptarea

Aripiprazolul/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

Aripiprazolul 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, diplopia (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo au fost acatizie și greață, fiecare apărând la mai mult de 3 % dintre pacienții tratați 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”.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Neutropenie Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice (de exemplu, reacție anafilactică, angioedem, inclusiv tumefiere a limbii, edem al limbii, edem al feței, prurit alergic, sau urticarie)
Tulburări endocrine		Hiperprolactinemie Scădere a prolactinei sanguine	Comă diabetică hiperosmolară Cetoacidoză diabetică
Tulburări metabolice și de nutriție	Diabet zaharat	Hiperglicemie	Hiponatremie Anorexie
Tulburări psihice	Insomnie Anxietate Neliniște	Depresie Hipersexualitate	Tentativă de suicid, idei de suicid 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
Tulburări ale sistemului nervos	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
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Diplopie Fotofobie	Criză oculogiră

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace		Tahicardie	Moarte subită inexplicabilă Torsada vârfulor Aritmii ventriculare Stop cardiac Bradicardie
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială ortostatică	Tromboembolism venos (inclusiv embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă) Hipertensiune arterială Sincopă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sughit	Pneumonie de aspirație Laringospasm Spasm orofaringian
Tulburări gastro-intestinale	Constipație Dispepsie Greață Hipersecreție salivară Vărsături		Pancreatită Disfagie Diaree Disconfort abdominal Disconfort gastric
Tulburări hepatobiliare			Insuficiență hepatică Hepatită Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupții cutanate tranzitorii Reacții de fotosensibilitate Alopecie Hiperhidroză Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Rabdomioliză Mialgii Rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare			Incontinență urinară Retenție urinară
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală			Sindrom neonatal de sevraj (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate		Tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu, hipotermie, pirexie) Dureri toracice Edeme periferice

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice			Scădere în greutate Creștere în greutate Creștere a valorii alanin aminotransferazei Creștere a valorii gama glutamil transferazei Creștere a valorii fosfatazei alcaline Interval QT prelungit 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 - într-un studiu controlat de lungă durată, de 52 săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP, incluzând Parkinsonism, acatizie, distonie și diskinezie, mai mică (25,8 %), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3 %). Într-un studiu controlat cu placebo de lungă durată, de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 19 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1 % pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat de lungă durată, de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1 % pentru pacienții tratați cu olanzapină.

Episoade maniacale în cadrul tulburării bipolare de tip I - într-un studiu controlat cu durată de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 23,5 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 53,3 % pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu cu durată de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6 % la pacienții tratați cu aripiprazol și de 17,6 % la cei tratați cu litiu. În faza de lungă durată, cu tratament de întreținere, de 26 săptămâni, a unui studiu controlat cu placebo, incidența SEP a fost de 18,2 % la pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,7 % la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Acatizie

În studiile controlate cu placebo, incidența acatiziei la pacienții cu tulburare bipolară a fost de 12,1 % pentru aripiprazol și de 3,2 % pentru placebo. La pacienții cu schizofrenie, incidența acatiziei a fost de 6,2 % pentru aripiprazol și 3,0 % pentru placebo.

Distonie

Efect de clasă - Simptome de distonie, contracții prelungite anormale ale grupelor musculare, pot apărea la persoanele susceptibile în timpul primelor câteva zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, care uneori progresează către contracturi ale musculaturii faringiene, dificultate la înghițire, dificultate la respirație și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, apar mai frecvent și cu severitate mai mare la medicamente antipsihotice de primă generație cu potență mare și în 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 în experiența de după punerea pe piață, în asocieră cu administrarea de aripiprazol s-au observat atât o creștere, cât și o scădere a prolactinei serice, comparativ cu valoarea inițială (vezi pct. 5.1).

Teste de laborator

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențial semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1) nu a evidențiat diferențe importante din punct de vedere medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5 % din pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0 % din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, de scurtă durată, în care au fost incluși 302 adolescenți (13 până la 17 ani) cu schizofrenie, frecvența și tipul reacțiilor adverse au fost similare cu cele la adulți, cu excepția următoarelor reacții care au fost raportate mai frecvent la adolescenții tratați cu aripiprazol, decât la adulții tratați cu aripiprazol (și mai frecvent decât pentru 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 într-o extensie a studiului, deschisă, cu durata de 26 săptămâni, a fost similar cu cel observat în studiul clinic controlat cu placebo, de scurtă durată.

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 totală de adolescenți cu schizofrenie (13 până la 17 ani), cu expunere de până la 2 ani, incidența concentrațiilor plasmatice mici de prolactină la pacienți (< 3 ng/ml) și la pacienți de sex masculin (< 2 ng/ml) a fost de 29,5 % și, respectiv, de 48,3 %.

La populația de adolescenți (13 până la 17 ani) cu schizofrenie expuși la aripiprazol în doză de 5 până la 30 mg, timp de până la 72 luni, incidența concentrațiilor plasmatice mici de prolactină la pacienți (< 3 ng/ml) și la pacienți de sex masculin (< 2 ng/ml) a fost de 25,6 % și, respectiv, de 45,0 %.

În cadrul a două studii pe termen lung la pacienți adolescenți (13 până la 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 cadrul tulburării bipolare de tip I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste

Frecvența și tipul reacțiilor adverse la adolescenți cu tulburare bipolară de tip 1 au fost similare celor întâlnite la adulți, cu excepția următoarelor reacții: foarte frecvente ($\geq 1/10$) somnolență (23,0 %), tulburări extrapiramidale (18,4 %), acatizie (16,0 %) și fatigabilitate (11,8 %); și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) durere abdominală superioară, creșterea frecvenței cardiace, greutate corporală crescută, apetit alimentar crescut, spasme musculare și diskinezie.

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

La adolescenții cu tulburare bipolară de tip I, modificările medii ale greutății corporale după 12 și 30 săptămâni au fost de 2,4 kg și, respectiv, de 5,8 kg în cazul administrării de aripiprazol, iar în cazul administrării de placebo de 0,2 kg și, respectiv, de 2,3 kg.

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

La copiii și adolescenții (10 până la 17 ani) cu tulburare bipolară cu durată de expunere de până la 30 săptămâni, incidența concentrațiilor plasmatice mici de prolactină la pacienți (< 3 ng/ml) și la pacienți de sex masculin (< 2 ng/ml) a fost de 28,0 % și, respectiv, 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

În studiile clinice și experiența după punerea pe piață, supradozajul acut accidental sau intenționat numai cu aripiprazol a fost identificat la pacienți adulți, pentru doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele observate, posibil 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, potențial grave din punct de vedere medical, au inclus somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Abordarea terapeutică a supradozajului

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

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{\max} a aripiprazolului cu aproximativ 41 % și ASC cu aproximativ 51 %, ceea ce sugerează că acesta poate fi eficient 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 plasmatice.

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 tulburarea bipolară de tip I este mediată prin intermediul unei combinații dintre un efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D_2 și serotoninergici $5HT_{1A}$ și un efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici $5HT_{2A}$. Aripiprazolul a prezentat proprietăți antagoniste la modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste la modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a prezentat afinitate mare de legare pentru receptorii

dopaminergici D₂ și D₃, serotoninergici 5HT_{1A} și 5HT_{2A} și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D₄, serotoninergici 5HT_{2C} și 5HT₇, alfa-1 adrenergici și histaminergici H₁. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare a serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 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 C¹¹, un ligand al receptorului dopaminergic D₂/D₃, la nivelul nucleului caudat și putamen, detectată prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți

Schizofrenie

În trei studii de scurtă durată (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 semnificativ mai mare 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. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52 săptămâni a fost similară în ambele grupuri (aripiprazol 77 % și haloperidol 73 %). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43 %), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30 %). Scorurile efective înregistrate pe scalele de evaluare utilizate ca criterii finale secundare, incluzând scala PANSS și scala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

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

Creștere în greutate

În studiile clinice, nu s-a evidențiat că aripiprazolul induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu multinațional, dublu-orb, controlat cu olanzapină, cu durata de 26 săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți adulți și al cărui criteriu final principal de evaluare a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7 % peste valoarea inițială (de exemplu o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (n = 18 sau 13 % din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (n = 45 sau 33 % din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici

Într-o analiză a datelor cumulate privind parametrii lipidici, provenite din studii clinice placebo-controlate, efectuate la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări relevante clinic ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, lipoproteine cu densitate mare (HDL) și lipoproteine cu densitate mică (LDL).

Prolactină

Nivelurile de prolactină au fost evaluate în cadrul tuturor studiilor clinice cu toate dozele de aripiprazol (n = 28242). Incidența hiperprolactinemiei sau a creșterii 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 hipoprolactinemiei sau a scăderii concentrațiilor serice de prolactină la pacienții tratați cu aripiprazol a fost de 0,4 %, comparativ cu 0,02 % la pacienții cărora li 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 cadrul tulburării bipolare de tip I

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

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

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, cu administrare în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, efectuat la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără manifestări psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparabilă cu cea a litiului sau haloperidolului în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, în săptămâna a 12-a, o remisie a simptomatologiei maniei la o proporție de pacienți comparabilă cu cea în cazul administrării litiului sau haloperidolului.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare de tip I, cu sau fără manifestări psihotice, care erau parțial non-responsivi la monoterapia cu litiu sau valproat, administrată timp de 2 săptămâni, în concentrații plasmatice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu litiul sau valproatul administrate în monoterapie.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26 săptămâni, urmat de o extensie cu durata de 74 săptămâni, efectuat la pacienții cu manie la care s-a obținut remisia cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate față de 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.

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 52 săptămâni, efectuat la pacienți cu un episod maniacal sau mixt curent în cadrul tulburării bipolare de tip I, la care s-a obținut remisie susținută (YMRS [Young Mania Rating Scale – Scala Young de evaluare a maniei] și MADRS cu scoruri totale ≤ 12) după administrarea aripiprazolului (10 mg/zi până la 30 mg/zi) ca adjuvant la tratamentul cu litiu sau valproat, timp de 12 săptămâni consecutive, tratamentul adjuvant cu aripiprazol a demonstrat superioritate față de placebo, cu o scădere a riscului cu 46 % (risc relativ de 0,54) în prevenirea recurenței tulburării bipolare și cu o scădere a riscului cu 65 % (risc relativ de 0,35) în prevenirea recurenței episodului maniacal, față de terapia adjuvantă cu placebo, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței episodului depresiv. Tratamentul adjuvant cu aripiprazol a demonstrat superioritate față de placebo la măsurarea obiectivului secundar, scorurile 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 acest studiu clinic deschis, pacienții au fost repartizați de către investigatori pentru administrarea monoterapiei, cu litiu sau cu valproat, pentru a determina lipsa de răspuns parțial. Pacienții au fost stabiliți timp de cel puțin 12 săptămâni consecutive cu aripiprazol în asociere cu același stabilizator al dispoziției.

Ulterior, pacienții stabiliți au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu același stabilizator al dispoziției, cu administrare dublu-orb de aripiprazol sau placebo. În faza randomizată au fost evaluate patru subgrupuri de stabilizatori ai dispoziției: aripiprazol + litiu; aripiprazol + valproat; placebo + litiu; placebo + valproat.

Frecvențele Kaplan-Meier pentru recurența oricărui episod de modificare a dispoziției în brațul cu tratament adjuvant au fost de 16 % la pacienții tratați cu aripiprazol + litiu și 18 % la pacienții tratați

cu aripiprazol + valproat, comparativ cu 45 % la pacienții tratați cu placebo + litiu și 19 % la pacienții tratați cu placebo + valproat.

Copii și adolescenți

Schizofrenia la adolescenți

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, în care au fost incluși 302 pacienți adolescenți cu schizofrenie (13 până la 17 ani), prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea de aripiprazol a fost asociată cu ameliorări semnificativ mai mari din punct de vedere statistic ale simptomelor psihotice, comparativ cu administrarea de placebo. Într-o subanaliză efectuată la pacienți adolescenți cu vârste cuprinse între 15 și 17 ani, reprezentând 74 % din populația totală înrolată, a fost observată menținerea efectului pe parcursul extensiei studiului, deschisă, 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 până la 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 până la 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 până la 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 cadrul tulburării bipolare de tip I la copii și adolescenți

Aripiprazolul a fost investigat într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 30 săptămâni, în care au fost incluși 296 de copii și adolescenți (10 până la 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 tip I, cu episoade maniacale sau mixte, cu sau fără manifestări psihotice și care au avut scorul Y- MRS ≥ 20 la momentul inițial. Dintre pacienții incluși în analiza primară privind eficacitatea, 139 de pacienți au fost diagnosticați cu comorbiditate ADHD asociată.

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

Cele mai frecvente evenimente adverse determinate de tratament la pacienții tratați cu doza de 30 mg au fost tulburări extrapiramidale (28,3 %), somnolență (27,3 %), cefalee (23,2 %) și greață (14,1 %). Creșterea medie în greutate în intervalul de 30 săptămâni de tratament a fost de 2,9 kg, comparativ cu 0,98 kg la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

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

Aripiprazolul a fost investigat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani în două studii clinice controlate cu placebo, cu durata de 8 săptămâni [unul cu doză flexibilă (2-15 mg/zi) și unul cu doză fixă (5 mg/zi, 10 mg/zi sau 15 mg/zi)] și într-un studiu deschis, cu durata de 52 săptămâni. În aceste studii, doza inițială a fost de 2 mg/zi, crescută la 5 mg/zi după o săptămână și crescută săptămânal cu incrementuri de 5 mg/zi până la doza țintă. Peste 75 % din 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. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei constatări nu a fost stabilită. Profilul de siguranță a inclus creșterea în greutate și

modificări ale concentrațiilor de prolactină. Durata studiului siguranței pe termen lung a fost limitată la 52 săptămâni. În studiile cumulate, incidența concentrațiilor plasmatice mici de prolactină la pacienți (< 3 ng/ml) și pacienți de sex masculin (< 2 ng/ml) tratați cu aripiprazol a fost de 27/46 (58,7 %) și, respectiv, 258/298 (86,6 %). În studiile clinice placebo-controlate, creșterea medie în greutate a fost de 0,4 kg pentru placebo și de 1,6 kg pentru aripiprazol.

Aripiprazolul a fost, de asemenea, investigat într-un studiu clinic cu tratament de întreținere de lungă durată, controlat cu placebo. După o perioadă de stabilizare cu durata de 13 până la 26 săptămâni, cu tratament cu aripiprazol (2-15 mg/zi), la pacienții care au prezentat un răspuns stabil fie a fost menținut tratamentul cu aripiprazol, fie s-a administrat placebo pentru următoarele 16 săptămâni. Frecvențele Kaplan-Meier de recădere la săptămâna 16 au fost de 35 % pentru aripiprazol și de 52 % pentru placebo; riscul relativ pentru recădere pe parcursul celor 16 săptămâni (aripiprazol/placebo) a fost de 0,57 (diferență nesemnificativă din punct de vedere statistic). Creșterea medie în greutate pe parcursul fazei de stabilizare (până la 26 săptămâni) cu tratament cu aripiprazol a fost de 3,2 kg, iar în faza a doua (16 săptămâni) a studiului a fost observată o creștere medie suplimentară de 2,2 kg pentru aripiprazol, comparativ cu 0,6 kg pentru placebo. Simptomele extrapiramidale au fost raportate, mai ales, în timpul fazei de stabilizare la 17 % din pacienți, dintre care tremorul a reprezentat 6,5 %.

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

Eficacitatea aripiprazolului a fost investigată 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, utilizând un proiect cu grup de tratament cu doză fixă bazată pe greutate, într-un interval de doze cuprins între 5 mg/zi și 20 mg/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 la Scorul total al ticurilor pe Scala Yale privind severitatea globală a ticurilor (*Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale - TTS-YGTSS*) la momentul inițial. Aripiprazolul a arătat o îmbunătățire a scorului TTS-YGTSS printr-o modificare la săptămâna 8 de 13,35 față de momentul inițial în grupul cu doză mică (5 mg sau 10 mg) și de 16,94 în grupul cu doză mare (10 mg sau 20 mg), comparativ cu o îmbunătățire de 7,09 în grupul cu placebo.

Eficacitatea aripiprazolului la copii și adolescenți cu sindrom Tourette (aripiprazol: $n = 32$, placebo: $n = 29$) a fost, de asemenea, evaluată în cazul administrării unei doze flexibile, într-un interval cuprins între 2 mg/zi și 20 mg/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 scor mediu de 29 la TTS-YGTSS la momentul inițial. În grupul cu aripiprazol s-a evidențiat o îmbunătățire de 14,97 a scorului TTS-YGTSS, ca modificare față de momentul inițial la săptămâna 10, comparativ cu o îmbunătățire de 9,62 în grupul cu administrare de placebo.

În aceste două studii de scurtă durată, nu a fost stabilită relevanța clinică a constatărilor referitoare la eficacitate, luând în considerare amploarea efectului tratamentului, comparativ cu efectul substanțial al placebo și efectele neclare în ceea ce privește abilitățile psiho-sociale. Nu sunt disponibile date pe durată îndelungată cu privire la eficacitatea și siguranța aripiprazolului în această tulburare fluctuantă.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință conținând aripiprazol 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, atingând concentrații plasmatice maxime în decurs de 3 până la 5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a formei farmaceutice comprimat este de 87 %. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție

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

Metabolizare

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat, în special 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 componenta de medicament predominantă 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 sunt metabolizatori rapizi pe calea CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la persoanele care sunt metabolizatori lenti pe calea CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min și kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [C^{14}], aproximativ 27 % din radioactivitatea 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

Farmacocinetica aripiprazolului și a dehidro-aripiprazolului la copii și adolescenți cu vârsta între 10 și 17 ani a fost similară cu cea de la adulți după corectarea diferențelor de greutate.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși vârstnici și adulți mai tineri și nu a existat niciun efect detectabil al vârstei într-o analiză a farmacocineticii în cadrul populației, efectuată la pacienți cu schizofrenie.

Sex

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și nu a existat niciun efect detectabil al sexului într-o analiză a farmacocineticii în cadrul populației, efectuată la pacienți cu schizofrenie.

Fumat

Evaluarea farmacocineticii în cadrul populației nu a relevat efecte semnificative clinic determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Rasă

Evaluarea farmacocineticii în cadrul populației nu a evidențiat 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 cu doză unică, efectuat 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 despre 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 care erau mult mai mari decât doza sau expunerea maximă la om, ceea ce indică faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimatoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele, la doze de 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă maximă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la doza recomandată.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost coleditiția, consecință a precipitării în bilă a conjugatilor sulfat ai metaboliților hidroxi ai aripiprazolului, după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie a ASC la starea de echilibru pentru doza recomandată clinic sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, concentrațiile conjugatilor sulfat ai hidroxi-aripiprazolului în bilă, la om, pentru cea mai mare doză propusă, de 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6 % din concentrațiile din bilă determinate la maimuță într-un studiu cu durată de 39 săptămâni și au fost mult mai mici (6 %) decât limitele acestora la testarea solubilității *in vitro*.

În studii cu doze repetate, efectuate la șobolan și câine tineri, profilul de toxicitate a aripiprazolului a fost comparabil cu cel observat la animalele adulte și nu a existat nicio dovadă de neurotoxicitate sau de reacții adverse asupra dezvoltării.

Pe baza rezultatelor unei game complete de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. S-a observat toxicitate asupra dezvoltării, inclusiv osificare fetală întârziată dependentă de doză și posibile efecte teratogene, la doze care determină expuneri subterapeutice (pe baza ASC) la șobolan, iar la iepure, la doze care determină expuneri de 3 și 11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată clinic. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Hidroxiopropil celuloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al (blister Al-Al), cutie din carton.
Mărimi de ambalaj: 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aripiprazole Zentiva 5 mg comprimate

EU/1/15/1009/001
EU/1/15/1009/002
EU/1/15/1009/003
EU/1/15/1009/004
EU/1/15/1009/005

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate

EU/1/15/1009/006
EU/1/15/1009/007
EU/1/15/1009/008
EU/1/15/1009/009
EU/1/15/1009/010

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate

EU/1/15/1009/011
EU/1/15/1009/012
EU/1/15/1009/013
EU/1/15/1009/014
EU/1/15/1009/015

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate

EU/1/15/1009/016
EU/1/15/1009/017
EU/1/15/1009/018
EU/1/15/1009/019
EU/1/15/1009/020

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 iunie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 2 Iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate orodispersabile
Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate orodispersabile
Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat orodispersabil conține lactoză 37 mg (sub formă de monohidrat).

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat orodispersabil conține lactoză 55,5 mg (sub formă de monohidrat).

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat orodispersabil conține lactoză 111 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate orodispersabile

Comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „10” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 7 mm.
Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate orodispersabile

Comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu margini teșite, gravate cu „15” pe o față și fără marcaje pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 8 mm.

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate orodispersabile

Comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „30” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 10,2 mm.
Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Aripiprazole Zentiva este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe din cadrul tulburării bipolare de tip I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la adulții care au avut episoade predominant maniacale și ale căror episoade maniacale au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct. 5.1).

Aripiprazole Zentiva este indicat pentru tratamentul cu durată de până la 12 săptămâni al episoadelor maniacale moderate până la severe din cadrul tulburării bipolare de tip 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 de Aripiprazole Zentiva este de 10 mg/zi sau 15 mg/zi, cu o doză de întreținere de 15 mg/zi, administrată după o schemă terapeutică cu o priză pe zi, fără legătură cu mesele.

Aripiprazole Zentiva este eficace în intervalul de doze cuprins între 10 mg/zi și 30 mg/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 cadrul tulburării bipolare de tip I

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Aripiprazole Zentiva este de 15 mg, administrată după o schemă terapeutică cu o priză pe zi, fără legătură cu mesele, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale din cadrul tulburării bipolare de tip I

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol în monoterapie sau terapie asociată, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

Copii și adolescenți

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Doza recomandată de Aripiprazole Zentiva este de 10 mg/zi, administrată după o schemă terapeutică cu o priză pe zi, fără legătură cu mesele. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 2 mg (utilizând un medicament corespunzător, care conține aripiprazol), administrată timp de 2 zile, care se crește la 5 mg pentru încă 2 zile, pentru a atinge doza zilnică recomandată de 10 mg. Când este necesar, creșterile ulterioare ale dozei trebuie administrate în incrementuri a câte 5 mg, fără a depăși doza zilnică maximă de 30 mg (vezi pct. 5.1).

Aripiprazole Zentiva este eficace în intervalul de doze cuprins între 10 mg/zi și 30 mg/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.

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

Episoade maniacale în cadrul tulburării bipolare de tip I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste
Doza recomandată de Aripiprazole Zentiva este de 10 mg/zi, administrată după o schemă terapeutică cu o priză pe zi, independent de orarul meselor. Tratamentul trebuie început cu o doză de 2 mg (utilizând un medicament corespunzător, care conține aripiprazol), administrată timp de 2 zile, care se crește la 5 mg pentru încă 2 zile, pentru a atinge doza zilnică recomandată de 10 mg.

Durata tratamentului trebuie să fie cea minim necesară pentru controlul simptomelor și nu trebuie să depășească 12 săptămâni. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 10 mg, iar o doză zilnică de 30 mg este asociată cu o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor adverse importante, inclusiv evenimente asociate simptomelor extrapiramidale (SEP), somnolență, fatigabilitate și creștere în greutate (vezi pct. 4.8). Prin urmare, dozele mai mari de 10 mg/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 prezenta reacții adverse asociate administrării aripiprazolului. Prin urmare, Aripiprazole Zentiva 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 dozelor la 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, dozele trebuie gestionate cu atenție. 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 dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea aripiprazolului în tratamentul schizofreniei sau al episoadelor de manie în tulburarea bipolară de tip I. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o impun (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, nu este necesară ajustarea dozei la fumători (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei din cauza interacțiunilor

În cazul administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A4 sau ai CYP2D6 și aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Ulterior, atunci când administrarea inhibitorului CYP3A4 sau al CYP2D6 este întreruptă din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori puternici ai CYP3A4 și aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Ulterior, atunci când administrarea inductorului CYP3A4 este întreruptă din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

Aripiprazole Zentiva se administrează oral.

Comprimatul orodispersabil trebuie introdus în cavitatea bucală, pe limbă, unde se dispersează rapid în salivă. Poate fi administrat cu sau fără lichide. Îndepărtarea intactă a comprimatului orodispersabil din cavitatea bucală este dificilă. Deoarece comprimatul orodispersabil este fragil, trebuie administrat imediat după scoaterea din blister. Ca alternativă, se dizolvă comprimatul în apă și se bea suspensia rezultată.

Comprimatele orodispersabile pot fi utilizate ca alternativă la Aripiprazole Zentiva comprimate, la pacienții care prezintă dificultăți la înghițirea comprimatelor de Aripiprazole Zentiva (vezi 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 monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Risc suicidal

Apariția comportamentului suicidal este inerentă în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea tratamentului antipsihotic, care include tratamentul cu aripiprazol (vezi pct. 4.8). Tratamentul antipsihotic trebuie însoțit de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut.

Tulburări cardiovasculare

Aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală cardiovasculară diagnosticată (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), boală cerebrovasculară, afecțiuni care predispun 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 tromboembolism venos (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 măsuri de prevenție.

Prelungirea intervalului QT

În studiile clinice efectuate cu aripiprazol, incidența intervalului QT prelungit a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de interval QT prelungit, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 4.8).

Diskinezie tardivă

În studiile clinice cu durata de cel mult un an, în timpul tratamentului cu aripiprazol au existat raportări mai puțin frecvente de diskinezie determinată de administrarea acestuia. Dacă la pacienții tratați cu aripiprazol apar semne și simptome de diskinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării (vezi pct. 4.8). Aceste simptome se pot agrava temporar sau pot să apară chiar și după întreruperea tratamentului.

Alte simptome extrapiramidale

În studiile clinice efectuate cu aripiprazol la copii și adolescenți, au fost observate acatizie și Parkinsonism. Dacă apar semne și simptome ale altor SEP la un pacient tratat cu aripiprazol, trebuie luate în considerare reducerea dozei și monitorizarea clinică atentă.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

SNM este un complex de simptome, potențial letal, asociat administrării antipsihoticelor. 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 mintal și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat, de asemenea, creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză nu neapărat în asociere cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice sugestive pentru SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a aripiprazolului.

Convulsii

În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. În consecință, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsii (vezi pct. 4.8).

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate demenței

Mortalitate crescută

În trei studii clinice placebo-controlate (n = 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56 până la 99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5 %, comparativ cu 1,7 % în grupul cu placebo. Deși cauzele de deces au fost variate, cea mai mare parte a deceselor au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu pneumonie) (vezi pct. 4.8).

Reacții adverse cerebrovasculare

În aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78 până la 88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3 % din pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6 % din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă doză-răspuns pentru reacțiile adverse cerebrovasculare (vezi pct. 4.8).

Aripiprazolul nu este indicat pentru tratamentul pacienților cu psihoză asociată demenței.

Hiperglicemie și diabet zaharat

La pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu aripiprazol, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și 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 valorile incidenței reacțiilor adverse asociate hiperglicemiei (incluzând diabetul zaharat) sau valorile de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol și alte antipsihotice atipice, nu sunt disponibile estimări precise ale riscului de apariție a reacțiilor adverse asociate hiperglicemiei pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, inclusiv cu aripiprazol, trebuie supravegheați pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați în mod regulat pentru înrăutățirea controlului glicemiei (vezi pct. 4.8).

Hipersensibilitate

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

Creștere în greutate

Creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie sau cu manie în cadrul tulburării bipolare, din cauza comorbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute că determină creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat și poate determina complicații severe. După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-a prescris aripiprazol a fost raportată creșterea în greutate. Atunci când este întâlnită, apare mai ales la cei cu factori semnificativi de risc, precum antecedente de diabet zaharat, tulburări tiroidiene sau adenom de glandă pituitară. În studiile clinice, nu s-a evidențiat faptul că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic la adulți (vezi pct. 5.1). În studiile clinice efectuate la pacienți adolescenți cu manie în cadrul tulburării bipolare, s-a arătat că administrarea aripiprazolului este asociată cu creștere în greutate după 4 săptămâni de tratament. Creșterea în greutate trebuie monitorizată la pacienții adolescenți cu manie în cadrul tulburării bipolare. În cazul în care creșterea în greutate este semnificativă clinic, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi pct. 4.8).

Disfagie

Utilizarea antipsihoticelor, inclusiv a aripiprazolului, 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 pacienții sau persoanele care au grijă de pacienți în mod specific despre dezvoltarea de impulsuri de joc de noroc, impulsuri sexuale, cumpărat compulsiv, hiperfagie sau mâncat compulsiv sau alte impulsuri noi 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 asociat tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție (ADHD)

Cu toate că frecvența asocierii dintre tulburarea bipolară de tip I și ADHD este mare, datele disponibile cu privire la siguranță în cazul utilizării concomitente a aripiprazolului și stimulamentelor sunt foarte limitate; prin urmare, se impune 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).

Lactoză

Aripiprazole Zentiva comprimate orodispersabile conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor medicamente antihipertensive.

Având în vedere că efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivelul sistemului nervos central (SNC), este necesară prudență atunci când aripiprazolul este administrat în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu acțiune la nivelul SNC, care au același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Este necesară prudență dacă aripiprazolul este administrat concomitent cu alte medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QT sau dezechilibru electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a influența acțiunea aripiprazolului

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H_2 , reduce viteza de absorbție a aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant 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

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC a aripiprazolului cu 107 %, în timp ce valoarea C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} ale dehidro-aripiprazolului, metabolitul activ, au scăzut cu 32 % și, respectiv, cu 47 %. În cazul administrării concomitente de aripiprazol și chinidină, doza de aripiprazol trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Se poate anticipa ca alți inhibitori puternici ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare și, prin urmare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Ketoconazol și alți inhibitori ai CYP3A4

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, un inhibitor puternic al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut valorile ASC și C_{max} ale aripiprazolului cu 63 % și, respectiv, cu 37 %. Valorile ASC și C_{max} ale dehidro-aripiprazolului au crescut cu 77 % și, respectiv, cu 43 %. La pacienții care sunt metabolizatori lenți pe calea CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele la pacienții care sunt metabolizatori rapizi pe calea CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori puternici ai CYP3A4 cu aripiprazol, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Atunci când se administrează concomitent ketoconazol și aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Se poate anticipa ca alți inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii de protează HIV, să prezinte efecte similare și, prin urmare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei (vezi pct. 4.2).

După întreruperea administrării inhibitorului CYP2D6 sau al CYP3A4, dozele de aripiprazol trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când aripiprazolul este utilizat concomitent cu inhibitori slabi ai CYP3A4 (de exemplu diltiazem) sau ai CYP2D6 (de exemplu escitalopram), se pot anticipa creșteri modeste ale concentrațiilor plasmatice aripiprazolului.

Carbamazepină și alți inductori 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 pentru aripiprazol au fost cu 68 % și, respectiv, cu 73 % mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC pentru dehidro-aripiprazol au fost cu 69 % și, respectiv, cu 71 % mai mici, decât cele obținute după administrarea aripiprazolului în monoterapie.

În cazul administrării concomitente de aripiprazol și carbamazepină, doza de aripiprazol trebuie dublată. Se poate anticipa ca administrarea concomitentă de aripiprazol și alți inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoare) să prezinte efecte similare și, prin urmare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor puternici ai CYP3A4, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată.

Valproat și litiu

Atunci când fie litiul, fie valproatul a fost administrat concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor 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 acțiunea altor medicamente

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg/zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), CYP2C9 (warfarină), CYP2C19 (omeprazol) și CYP3A4 (dextrometorfan). În plus, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul nu au arătat *in vitro* un 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 s-a administrat concomitent cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu a existat nicio modificare clinic importantă a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

Sindromul serotoninergic

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic la pacienți tratați cu aripiprazol, iar posibile semne și simptome ale acestui sindrom pot să apară în special în cazurile de utilizare concomitentă cu alte

medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei /inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (ISRS/ISRSN), sau cu alte medicamente cunoscute a crește concentrațiile plasmatice ale aripiprazolului (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate, efectuate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat malformații congenitale; cu toate acestea, nu a putut fi stabilită o relație de cauzalitate cu administrarea aripiprazolului. Studiile la animale nu pot 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 problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul așteptat justifică clar riscul potențial pentru făt.

Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv aripiprazol) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de sevraj, 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 hrănire. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

Alăptarea

Aripiprazolul/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

Aripiprazolul 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, diplopia (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo au fost acatizie și greață, fiecare apărând la mai mult de 3 % dintre pacienții tratați 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”.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Neutropenie Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice (de exemplu, reacție anafilactică, angioedem, inclusiv tumefiere a limbii, edem al limbii, edem al feței, prurit alergic, sau urticarie)
Tulburări endocrine		Hiperprolactinemie Scădere a prolactinei sanguine	Comă diabetică hiperosmolară Cetoacidoză diabetică
Tulburări metabolice și de nutriție	Diabet zaharat	Hiperglicemie	Hiponatremie Anorexie
Tulburări psihice	Insomnie Anxietate Neliniște	Depresie Hipersexualitate	Tentativă de suicid, idei de suicid 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
Tulburări ale sistemului nervos	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
Tulburări oculare	Vedere încetoșată	Diplopie Fotofobie	Criză oculogiră
Tulburări cardiace		Tahicardie	Moarte subită inexplicabilă Torsada vârfulor Aritmii ventriculare Stop cardiac Bradycardie
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială ortostatică	Tromboembolism venos (inclusiv embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă) Hipertensiune arterială Sincopă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sughit	Pneumonie de aspirație Laringospasm Spasm orofaringian

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Constipație Dispepsie Greață Hipersecreție salivară Vărsături		Pancreatită Disfagie Diaree Disconfort abdominal Disconfort gastric
Tulburări hepatobiliare			Insuficiență hepatică Hepatită Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupții cutanate tranzitorii Reacții de fotosensibilitate Alopecie Hiperhidroză Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Rabdomioliză Mialgii Rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare			Incontinență urinară Retenție urinară
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală			Sindrom neonatal de sevraj (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate		Tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu, hipotermie, pirexie) Dureri toracice Edeme periferice
Investigații diagnostice			Scădere în greutate Creștere în greutate Creștere a valorii alanin aminotransferazei Creștere a valorii aspartat aminotransferazei Creștere a valorii gama glutamil transferazei Creștere a valorii fosfatazei alcaline Interval QT prelungit 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 - într-un studiu controlat de lungă durată, de 52 săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP, incluzând Parkinsonism, acatizie, distonie și diskinezie, mai mică (25,8 %), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3 %). Într-un studiu controlat cu placebo de lungă durată, de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 19 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1 % pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat de lungă durată, de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1 % pentru pacienții tratați cu olanzapină.

Episoade maniacale în cadrul tulburării bipolare de tip I - într-un studiu controlat cu durată de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 23,5 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 53,3 % pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu cu durată de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6 % la pacienții tratați cu aripiprazol și de 17,6 % la cei tratați cu litiu. În faza de lungă durată, cu tratament de întreținere, de 26 săptămâni, a unui studiu controlat cu placebo, incidența SEP a fost de 18,2 % la pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,7 % la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Acatizie

În studiile controlate cu placebo, incidența acatiziei la pacienții cu tulburare bipolară a fost de 12,1 % pentru aripiprazol și de 3,2 % pentru placebo. La pacienții cu schizofrenie, incidența acatiziei a fost de 6,2 % pentru aripiprazol și 3,0 % pentru placebo.

Distonie

Efect de clasă - Simptome de distonie, contracții prelungite anormale ale grupelor musculare, pot apărea la persoanele susceptibile în timpul primelor câteva zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, care uneori progresează către contracturi ale musculaturii faringiene, dificultate la înghițire, dificultate la respirație și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, apar mai frecvent și cu severitate mai mare la medicamente antipsihotice de primă generație cu potență mare și în 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 în experiența de după punerea pe piață, în asocieră cu administrarea de aripiprazol s-au observat atât o creștere, cât și o scădere a prolactinei serice, comparativ cu valoarea inițială (vezi pct. 5.1).

Teste de laborator

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențial semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1) nu a evidențiat diferențe importante din punct de vedere medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5 % din pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0 % din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, de scurtă durată, în care au fost incluși 302 adolescenți (13 până la 17 ani) cu schizofrenie, frecvența și tipul reacțiilor adverse au fost similare cu cele la adulți, cu excepția următoarelor reacții care au fost raportate mai frecvent la adolescenții tratați cu aripiprazol decât la adulții tratați cu aripiprazol (și mai frecvent decât pentru 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 într-o extensie a studiului, deschisă, cu durată de 26 săptămâni, a fost similar cu cel observat în studiul clinic controlat cu placebo, de scurtă durată.

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 totală de adolescenți cu schizofrenie (13 până la 17 ani), cu expunere de până la 2 ani, incidența concentrațiilor plasmatice mici de prolactină la pacienți (< 3 ng/ml) și la pacienți de sex masculin (< 2 ng/ml) a fost de 29,5 % și, respectiv, de 48,3 %.

La populația de adolescenți (13 până la 17 ani) cu schizofrenie expuși la aripiprazol în doză de 5 până la 30 mg, timp de până la 72 luni, incidența concentrațiilor plasmatice mici de prolactină la pacienți (< 3 ng/ml) și la pacienți de sex masculin (< 2 ng/ml) a fost de 25,6 % și, respectiv, de 45,0 %.

În cadrul a două studii pe termen lung la pacienți adolescenți (13 până la 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 cadrul tulburării bipolare de tip I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste
Frecvența și tipul reacțiilor adverse la adolescenți cu tulburare bipolară de tip 1 au fost similare celor întâlnite la adulți, cu excepția următoarelor reacții: foarte frecvente ($\geq 1/10$) somnolență (23,0 %), tulburări extrapiramidale (18,4 %), acatizie (16,0 %) și fatigabilitate (11,8 %); și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) durere abdominală superioară, creșterea frecvenței cardiace, greutate corporală crescută, apetit alimentar crescut, spasme musculare și diskinezie.

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

La adolescenții cu tulburare bipolară de tip I, modificările medii ale greutății corporale după 12 și 30 săptămâni au fost de 2,4 kg și, respectiv, de 5,8 kg în cazul administrării de aripiprazol, iar în cazul administrării de placebo de 0,2 kg și, respectiv, de 2,3 kg.

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

La copiii și adolescenții (10 până la 17 ani) cu tulburare bipolară cu durată de expunere de până la 30 săptămâni, incidența concentrațiilor plasmatice mici de prolactină la pacienți (< 3 ng/ml) și la pacienți de sex masculin (< 2 ng/ml) a fost de 28,0 % și, respectiv, 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

În studiile clinice și experiența după punerea pe piață, supradozajul acut accidental sau intenționat numai cu aripiprazol a fost identificat la pacienți adulți, pentru doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele observate, posibil 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, potențial grave din punct de vedere medical, au inclus somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Abordarea terapeutică a supradozajului

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

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{\max} a aripiprazolului cu aproximativ 41 % și ASC cu aproximativ 51 %, ceea ce sugerează că acesta poate fi eficient 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 plasmatice.

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 tulburarea bipolară de tip I este mediată prin intermediul unei combinații dintre un efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D_2 și serotoninergici $5HT_{1A}$ și un efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici $5HT_{2A}$. Aripiprazolul a prezentat proprietăți antagoniste la modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste la modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a prezentat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D_2 și D_3 , serotoninergici $5HT_{1A}$ și $5HT_{2A}$ și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D_4 , serotoninergici $5HT_{2C}$ și $5HT_7$, alfa-1 adrenergici și histaminergici H_1 . De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare a serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 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 C^{11} , un ligand al receptorului dopaminergic D_2/D_3 , la nivelul nucleului caudat și putamen, detectată prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți

Schizofrenie

În trei studii de scurtă durată (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 semnificativ mai mare 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. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52 săptămâni a fost similară în ambele grupuri (aripiprazol 77 % și haloperidol 73 %). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43 %), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30 %). Scorurile efective înregistrate pe scalele de evaluare utilizate ca criterii finale secundare, incluzând scala PANSS și scala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu placebo-controlat, cu durată de 26 săptămâni, efectuat 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 placebo.

Creștere în greutate

În studiile clinice, nu s-a evidențiat că aripiprazolul induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu multinațional, dublu-orb, controlat cu olanzapină, cu durată de 26 săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți adulți și al cărui criteriu final principal de evaluare a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7 % peste valoarea inițială (de exemplu o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (n = 18 sau 13 % din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (n = 45 sau 33 % din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici

Într-o analiză a datelor cumulate privind parametrii lipidici, provenite din studii clinice controlate cu placebo, efectuate la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări relevante clinic ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, lipoproteine cu densitate mare (HDL) și lipoproteine cu densitate mică (LDL).

Prolactină

Nivelurile de prolactină au fost evaluate în cadrul tuturor studiilor clinice cu toate dozele de aripiprazol (n = 28242). Incidența hiperprolactinemiei sau a creșterii 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 durată mediană a fost de 34 de zile.

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

Episoade maniacale în cadrul tulburării bipolare de tip I

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

Într-un studiu placebo-controlat, cu administrare în monoterapie, cu doză fixă, cu durată de 3 săptămâni, care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare de tip I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii placebo-controlate și controlate activ, cu administrare în monoterapie, cu durată de 12 săptămâni, efectuat la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără manifestări psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparabilă cu cea a litiului sau haloperidolului în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, în săptămâna a 12-a, o remisie a

simptomatologiei maniei la o proporție de pacienți comparabilă cu cea în cazul administrării litiului sau haloperidolului.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare de tip I, cu sau fără manifestări psihotice, care erau parțial non-responsivi la monoterapia cu litiu sau valproat, administrată timp de 2 săptămâni, în concentrații plasmatiche terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu litiul sau valproatul administrate în monoterapie.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26 săptămâni, urmat de o extensie cu durata de 74 săptămâni, efectuat la pacienții cu manie la care s-a obținut remisia cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate față de 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.

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 52 săptămâni, efectuat la pacienți cu un episod maniacal sau mixt curent în cadrul tulburării bipolare de tip I, la care s-a obținut remisie susținută (YMRS [*Young Mania Rating Scale* – Scala Young de evaluare a maniei] și MADRS cu scoruri totale ≤ 12) tratați cu aripiprazol (10 mg/zi până la 30 mg/zi) ca adjuvant la tratamentul cu litiu sau valproat, timp de 12 săptămâni consecutive, tratamentul adjuvant cu aripiprazol a demonstrat superioritate față de placebo, cu o scădere a riscului cu 46 % (risc relativ de 0,54) în prevenirea recurenței tulburării bipolare și cu o scădere a riscului cu 65 % (risc relativ de 0,35) în prevenirea recurenței episodului maniacal, față de terapia adjuvantă cu placebo, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței episodului depresiv. Tratamentul adjuvant cu aripiprazol a demonstrat superioritate față de placebo la măsurarea obiectivului secundar, scorurile 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 acest studiu clinic deschis, pacienții au fost repartizați de către investigatori pentru administrarea monoterapiei, cu litiu sau cu valproat, pentru a determina lipsa de răspuns parțial. Pacienții au fost stabiliți timp de cel puțin 12 săptămâni consecutive cu aripiprazol în asociere cu același stabilizator al dispoziției.

Ulterior, pacienții stabiliți au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu același stabilizator al dispoziției, cu administrare dublu-orb de aripiprazol sau placebo. În faza randomizată au fost evaluate patru subgrupuri de stabilizatori ai dispoziției: aripiprazol + litiu; aripiprazol + valproat; placebo + litiu; placebo + valproat.

Frecvențele Kaplan-Meier pentru recurența oricărui episod de modificare a dispoziției în brațul cu tratament adjuvant au fost de 16 % la pacienții tratați cu aripiprazol + litiu și 18 % la pacienții tratați cu aripiprazol + valproat, comparativ cu 45 % la pacienții tratați cu placebo + litiu și 19 % la pacienții tratați cu placebo + valproat.

Copii și adolescenți

Schizofrenia la adolescenți

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, în care au fost incluși 302 pacienți adolescenți cu schizofrenie (13 până la 17 ani), prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea de aripiprazol a fost asociată cu ameliorări semnificativ mai mari din punct de vedere statistic ale simptomelor psihotice, comparativ cu administrarea de placebo. Într-o subanaliză efectuată la pacienți adolescenți cu vârste cuprinse între 15 și 17 ani, reprezentând 74 % din populația totală înrolată, a fost observată menținerea efectului pe parcursul extensiei studiului, deschisă, 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 până la 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 până la 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 până la 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 cadrul tulburării bipolare de tip I la copii și adolescenți

Aripiprazolul a fost investigat într-un studiu placebo-controlat, cu durată de 30 săptămâni, în care au fost incluși 296 de copii și adolescenți (10 până la 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 tip I, cu episoade maniacale sau mixte, cu sau fără manifestări psihotice și care au avut scorul Y- MRS ≥ 20 la momentul inițial. Dintre pacienții incluși în analiza primară privind eficacitatea, 139 de pacienți au fost diagnosticați cu comorbiditate ADHD asociată.

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

Cele mai frecvente evenimente adverse determinate de tratament la pacienții tratați cu doza de 30 mg au fost tulburări extrapiramidale (28,3 %), somnolență (27,3 %), cefalee (23,2 %) și greață (14,1 %). Creșterea medie în greutate în intervalul de 30 săptămâni de tratament a fost de 2,9 kg, comparativ cu 0,98 kg la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

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

Aripiprazolul a fost investigat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani în două studii clinice controlate cu placebo, cu durată de 8 săptămâni [unul cu doză flexibilă (2-15 mg/zi) și unul cu doză fixă (5 mg/zi, 10 mg/zi sau 15 mg/zi)] și într-un studiu deschis, cu durată de 52 săptămâni. În aceste studii, doza inițială a fost de 2 mg/zi, crescută la 5 mg/zi după o săptămână și crescută săptămânal cu incrementuri de 5 mg/zi până la doza țintă. Peste 75 % din 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. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei constatări nu a fost stabilită. Profilul de siguranță a inclus creșterea în greutate și modificări ale concentrațiilor de prolactină. Durata studiului siguranței pe termen lung a fost limitată la 52 săptămâni. În studiile cumulate, incidența concentrațiilor plasmatice mici de prolactină la pacienți (< 3 ng/ml) și pacienți de sex masculin (< 2 ng/ml) 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 pentru placebo și de 1,6 kg pentru aripiprazol.

Aripiprazolul a fost, de asemenea, investigat într-un studiu clinic cu tratament de întreținere de lungă durată, controlat cu placebo. După o perioadă de stabilizare cu durată de 13 până la 26 săptămâni, cu tratament cu aripiprazol (2-15 mg/zi), la pacienții care au prezentat un răspuns stabil fie a fost menținut tratamentul cu aripiprazol, fie s-a administrat placebo pentru următoarele 16 săptămâni. Frecvențele Kaplan-Meier de recădere la săptămâna 16 au fost de 35 % pentru aripiprazol și de 52 % pentru placebo; riscul relativ pentru recădere pe parcursul celor 16 săptămâni (aripiprazol/placebo) a fost de 0,57 (diferență nesemnificativă din punct de vedere statistic). Creșterea medie în greutate pe parcursul fazei de stabilizare (până la 26 săptămâni) cu tratament cu aripiprazol a fost de 3,2 kg, iar în faza a doua (16 săptămâni) a studiului a fost observată o creștere medie suplimentară de 2,2 kg pentru aripiprazol, comparativ cu 0,6 kg pentru placebo. Simptomele extrapiramidale au fost raportate, mai ales, în timpul fazei de stabilizare la 17 % din pacienți, dintre care tremorul a reprezentat 6,5 %.

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

Eficacitatea aripiprazolului a fost investigată la copii și adolescenți cu sindrom Tourette (aripirazol: n = 99, placebo: n = 44) în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, utilizând un proiect cu grup de tratament cu doză fixă bazată pe greutate, într-un interval de doze cuprins între 5 mg/zi și 20 mg/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 la Scorul total al ticurilor pe Scala Yale privind severitatea globală a ticurilor (*Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale - TTS-YGTSS*) la momentul inițial. Aripirazolul a arătat o îmbunătățire a scorului TTS-YGTSS printr-o modificare la săptămâna 8 de 13,35 față de momentul inițial în grupul cu doză mică (5 mg sau 10 mg) și de 16,94 în grupul cu doză mare (10 mg sau 20 mg), comparativ cu o îmbunătățire de 7,09 în grupul cu placebo.

Eficacitatea aripiprazolului la copii și adolescenți cu sindrom Tourette (aripirazol: n = 32, placebo: n = 29) a fost, de asemenea, evaluată în cazul administrării unei doze flexibile, într-un interval cuprins între 2 mg/zi și 20 mg/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 scor mediu de 29 la TTS-YGTSS la momentul inițial. În grupul cu aripirazol s-a evidențiat o îmbunătățire de 14,97 a scorului TTS-YGTSS, ca modificare față de momentul inițial la săptămâna 10, comparativ cu o îmbunătățire de 9,62 în grupul cu administrare de placebo.

În aceste două studii de scurtă durată, nu a fost stabilită relevanța clinică a constatărilor referitoare la eficacitate, luând în considerare amploarea efectului tratamentului, comparativ cu efectul substanțial al placebo și efectele neclare în ceea ce privește abilitățile psiho-sociale. Nu sunt disponibile date pe durată îndelungată cu privire la eficacitatea și siguranța aripiprazolului în această tulburare fluctuantă.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință conținând aripirazol 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

Aripirazolul este bine absorbit, atingând concentrații plasmatice maxime în decurs de 3 până la 5 ore după administrarea dozei. Aripirazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a formei farmaceutice comprimat este de 87 %. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție

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

Metabolizare

Aripirazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat, în special 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. Aripirazolul este componenta de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripirazolul, 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 sunt metabolizatori rapizi pe calea CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la persoanele care sunt metabolizatori lenți pe calea CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min și kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [C^{14}], aproximativ 27 % din radioactivitatea 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

Farmacocinetica aripiprazolului și a dehidro-aripiprazolului la copii și adolescenți cu vârsta între 10 și 17 ani a fost similară cu cea la adulți după corectarea diferențelor de greutate.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși vârstnici și adulți mai tineri și nu a existat niciun efect detectabil al vârstei într-o analiză a farmacocineticii în cadrul populației, efectuată la pacienți cu schizofrenie.

Sex

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și nu a existat niciun efect detectabil al sexului într-o analiză a farmacocineticii în cadrul populației, efectuată la pacienți cu schizofrenie.

Fumat

Evaluarea farmacocineticii în cadrul populației nu a relevat efecte semnificative clinic determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Rasă

Evaluarea farmacocineticii în cadrul populației nu a evidențiat 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 cu doză unică, efectuat 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 despre 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 care erau mult mai mari decât doza sau expunerea maximă la om, ceea ce indică faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimatoase) la șobolan după

104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele, la doze de 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă maximă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la doza recomandată.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiaza, consecință a precipitării în bilă a conjugatilor sulfat ai metaboliților hidroxi ai aripiprazolului, după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie a ASC la starea de echilibru pentru doza recomandată clinic sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, concentrațiile conjugatilor sulfat ai hidroxi-aripiprazolului în bilă, la om, pentru cea mai mare doză propusă, de 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6 % din concentrațiile din bilă determinate la maimuță într-un studiu cu durată de 39 săptămâni și au fost mult mai mici (6 %) decât limitele acestora la testarea solubilității *in vitro*.

În studii cu doze repetate, efectuate la șobolan și câine tineri, profilul de toxicitate a aripiprazolului a fost comparabil cu cel observat la animalele adulte și nu a existat nicio dovadă de neurotoxicitate sau de reacții adverse asupra dezvoltării.

Pe baza rezultatelor unei game complete de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. S-a observat toxicitate asupra dezvoltării, inclusiv osificare fetală întârziată dependentă de doză și posibile efecte teratogene, la doze care determină expuneri subterapeutice (pe baza ASC) la șobolan, iar la iepure, la doze care determină expuneri de 3 și 11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată clinic. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Hidroxipropil celuloză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Acesulfam de potasiu
Aromă de mango (conținând arome identice naturale, maltodextrină de porumb, gumă arabică (E 414), triacetină (E 1518), propilenglicol (E 1520) și apă)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al (blister Al-Al), cutie din carton.
Mărimi de ambalaj: 14, 28 sau 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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate orodispersabile

EU/1/15/1009/021
EU/1/15/1009/022
EU/1/15/1009/023

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate orodispersabile

EU/1/15/1009/024
EU/1/15/1009/025
EU/1/15/1009/026

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate orodispersabile

EU/1/15/1009/027
EU/1/15/1009/028
EU/1/15/1009/029

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 iunie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 2 Iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3,

București, cod 032266

România

LAMP SAN PROSPERO SPA

VIA DELLA PACE 25/A

SAN PROSPERO (MO)

41030

Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aripiprazole Zentiva 5 mg comprimate
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripiprazol 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

14 comprimate
28 comprimate
49 comprimate
56 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1009/001
EU/1/15/1009/002
EU/1/15/1009/003
EU/1/15/1009/004
EU/1/15/1009/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aripiprazole Zentiva 5 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazole Zentiva 5 mg comprimate
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripiprazol 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

14 comprimate
28 comprimate
49 comprimate
56 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1009/006
EU/1/15/1009/007
EU/1/15/1009/008
EU/1/15/1009/009
EU/1/15/1009/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripiprazol 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

14 comprimate
28 comprimate
49 comprimate
56 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1009/011
EU/1/15/1009/012
EU/1/15/1009/013
EU/1/15/1009/014
EU/1/15/1009/015

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripiprazol 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

14 comprimate
28 comprimate
49 comprimate
56 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1009/016
EU/1/15/1009/017
EU/1/15/1009/018
EU/1/15/1009/019
EU/1/15/1009/020

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat orodispersabil

14 comprimate orodispersabile

28 comprimate orodispersabile

49 comprimate orodispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1009/021
EU/1/15/1009/022
EU/1/15/1009/023

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate orodispersabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat orodispersabil

14 comprimate orodispersabile

28 comprimate orodispersabile

49 comprimate orodispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1009/024
EU/1/15/1009/025
EU/1/15/1009/026

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate orodispersabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat orodispersabil

14 comprimate orodispersabile

28 comprimate orodispersabile

49 comprimate orodispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1009/027
EU/1/15/1009/028
EU/1/15/1009/029

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate orodispersabile

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.[numai pentru ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Aripiprazole Zentiva 5 mg comprimate
Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate
Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate
Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate
aripiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Aripiprazole Zentiva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aripiprazole Zentiva
3. Cum să luați Aripiprazole Zentiva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aripiprazole Zentiva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aripiprazole Zentiva și pentru ce se utilizează

Aripiprazole Zentiva conține substanța activă aripiprazol și aparțin unui grup de medicamente numite antipsihotice.

Este utilizat în tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 15 ani și peste care au o boală caracterizată prin simptome cum sunt auzirea, vederea sau perceperea de lucruri care nu există în realitate, suspiciozitate, convingeri greșite, vorbire incoerentă, comportament incoerent și apăsare emoțională. De asemenea, persoanele cu această boală pot avea depresie, sentimente de vinovăție, anxietate sau stare de tensiune.

Aripiprazole Zentiva este utilizat în tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 13 ani și peste care au o afecțiune cu simptome cum ar fi „a fi euforic”, a avea energie în exces, nevoie mult mai scăzută de somn decât de obicei, vorbire foarte rapidă cu fugă de idei și, uneori, iritabilitate severă. De asemenea, la adulți previne reapariția afecțiunii la pacienții care au răspuns la tratamentul cu Aripiprazole Zentiva.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aripiprazole Zentiva

Nu luați Aripiprazole Zentiva:

- dacă sunteți alergic la aripiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Aripiprazole Zentiva comprimate, adresați-vă medicului dumneavoastră.

În timpul tratamentului cu aripiprazol, au fost raportate gânduri și comportamente suicidare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice gânduri sau dorințe de a vă face rău.

Înainte de tratamentul cu Aripiprazole Zentiva, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți

- glicemie crescută (caracterizată prin simptome cum sunt sete excesivă, eliminarea unor cantități mari de urină, creștere a poftei de mâncare și senzație de slăbiciune) sau aveți antecedente familiale de diabet zaharat
- convulsii (crize epileptice), întrucât este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai atent
- mișcări involuntare, neregulate ale mușchilor, în special la nivelul feței
- boli cardiovasculare (boli ale inimii și ale sistemului circulator), antecedente familiale de boli cardiovasculare, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu, valori anormale ale tensiunii arteriale
- cheaguri de sânge sau antecedente familiale de cheaguri de sânge, întrucât antipsihoticele au fost asociate cu formarea cheagurilor de sânge
- experiențe anterioare de practicare excesivă a jocurilor de noroc.

Dacă observați că creșteți în greutate, dezvoltați mișcări neobișnuite, prezentați somnolență care interferează cu activitățile zilnice obișnuite, aveți dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți un pacient vârstnic și aveți demență (pierderea memoriei și a altor capacități mintale), dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește/ruda dumneavoastră trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitoriu.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți gânduri sau dorința să vă faceți rău. În timpul tratamentului cu aripiprazol, s-au raportat gânduri și comportamente de sinucidere.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți rigiditate sau contractură musculară, însoțite de febră mare, transpirații, alterare a statusului mintal sau bătăi foarte rapide sau neregulate ale inimii.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră observați sau membrii familiei/persoanele care vă au în îngrijire observă că manifestați dorințe/nevoi de a vă comporta într-un mod neobișnuit pentru dumneavoastră și nu puteți rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura anumite acțiuni care v-ar putea face rău dumneavoastră sau celor din jur. Acestea se numesc tulburări de control al impulsurilor și pot include tulburări comportamentale precum dependențe de jocuri de noroc, mâncatul sau cumpărăturile în exces, o preocupare anormală pentru sex cu o intensificare a gândurilor și sentimentelor de natură sexuală.

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza sau să vă oprească tratamentul.

Aripiprazolul poate cauza somnolență, scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, amețelă și modificări ale capacității dumneavoastră de deplasare și de menținere a echilibrului, ceea ce poate duce la căderi. Trebuie exercitată precauție, în special dacă sunteți un pacient vârstnic sau aveți un fizic slăbit.

Copii și adolescenți

Nu utilizați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 13 ani. Nu este cunoscut dacă utilizarea la acești pacienți este sigură și eficace.

Aripiprazole Zentiva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: Aripiprazole Zentiva poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament care vă ține sub control tensiunea arterială.

Dacă luați Aripiprazole Zentiva împreună cu alte medicamente, ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza de Aripiprazole Zentiva sau dozele celorlalte medicamente. În special, este important să îi menționați medicului dumneavoastră următoarele:

- medicamente pentru corectarea ritmului bătăilor inimii (cum sunt chinidină, amiodaronă, flecainidă)
- antidepresive sau remedii din plante utilizate în tratamentul depresiei și anxietății (cum sunt fluoxetină, paroxetină, venlafaxină, preparate pe bază de sunătoare)
- medicamente antifungice (cum sunt ketoconazol, itraconazol)
- anumite medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV (cum sunt efavirenz, nevirapină și inhibitori ai proteazei, de exemplu, indinavir, ritonavir)
- anticonvulsivante utilizate pentru tratamentul epilepsiei (cum sunt carbamazepină, fenitoină, fenobarbital)
- anumite antibiotice utilizate pentru tratarea tuberculozei (rifabutină, rifampicină).

Aceste medicamente pot crește riscul de reacții adverse sau pot reduce efectul Aripiprazole Zentiva; dacă manifestați orice simptom neobișnuit atunci când luați aceste medicamente împreună cu Aripiprazole Zentiva, trebuie să vă adresați medicului.

Medicamentele care cresc concentrația de serotonină sunt utilizate, de obicei, în afecțiuni care includ depresia, tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) și fobia socială, precum și migrena și durerea:

- triptani, tramadol și triptofan, utilizate pentru afecțiuni care includ depresia, tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) și fobia socială, precum și migrena și durerea
- inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (cum sunt paroxetină și fluoxetină), utilizați pentru depresie, TOC, panică și anxietate
- alte antidepresive (cum sunt venlafaxină și triptofan), utilizate în depresia majoră
- antidepresive triciclice (cum sunt clomipramină și amitriptilină), utilizate pentru boala depresivă
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), utilizată ca remediu din plante pentru depresia ușoară
- analgezice (cum sunt tramadol și petidină), utilizate pentru calmarea durerii
- triptani (cum sunt sumatriptan și zolmitriptan), utilizați pentru tratamentul migrenei

Aceste medicamente pot crește riscul de reacții adverse; dacă manifestați orice simptom neobișnuit atunci când luați aceste medicamente împreună cu Aripiprazole Zentiva, trebuie să vă adresați medicului.

Aripiprazole Zentiva împreună cu alimente, băuturi și alcool

Acest medicament poate fi luat independent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuții ale căror mame au luat Aripiprazole Zentiva în ultimul trimestru de sarcină (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme la respirație și dificultăți de hrănire. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, poate fi necesar să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă luați Aripiprazole Zentiva, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie sau nu să alăptați, având în vedere beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră și beneficiul alăptării pentru copil. Nu trebuie să le faceți pe amândouă. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru informații privind cea mai bună modalitate de a vă hrăni copilul dacă luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pot apărea amețeală și tulburări de vedere în timpul tratamentului cu acest medicament (vezi pct. 4). Acest lucru trebuie luat în considerare în cazurile în care este necesară atenție completă, de exemplu, la conducerea unui vehicul sau la folosirea utilajelor.

Aripiprazole Zentiva conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Aripiprazole Zentiva conține sodiu

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

3. Cum să luați Aripiprazole Zentiva

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru adulți este de 15 mg, administrată o dată pe zi. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg, administrată o dată pe zi.

Utilizarea la copii și adolescenți

Administrarea acestui medicament poate fi începută cu o doză mică de soluție orală (lichid). Doza poate fi crescută treptat până la doza de 10 mg, administrată o dată pe zi, recomandată pentru adolescenți. Cu toate acestea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la o doză maximă de 30 mg, administrată o dată pe zi.

Dacă aveți impresia că efectele Aripiprazole Zentiva sunt fie prea puternice, fie prea slabe, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați Aripiprazole Zentiva la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente. Luați întotdeauna comprimatul cu o cantitate suficientă de apă și înghițiți-l întreg.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu modificați doza zilnică de Aripiprazole Zentiva și nu îi întrerupeți administrarea fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg comprimate: linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

Dacă luați mai mult Aripiprazole Zentiva decât trebuie

Dacă vă dați seama că ați luat mai mult Aripiprazole Zentiva decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat o cantitate din medicamentul dumneavoastră Aripiprazole Zentiva), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Dacă nu-l puteți contacta, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Pacienții care au luat prea mult aripiprazol au prezentat următoarele simptome:

- bătăi rapide ale inimii, agitație/agresivitate, probleme de vorbire.
- mișcări anormale (în special la nivelul feței sau limbii) și nivel redus al conștienței.

Alte simptome pot include:

- confuzie acută, crize convulsive (epilepsie), comă, o combinație de febră, respirație mai rapidă, transpirație,
- rigiditate musculară și moleșală sau somnolență, respirație mai lentă, sufocare, tensiune arterială mare sau mică, bătăi anormale ale inimii.

Contactați imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul dacă prezentați oricare dintre manifestările de mai sus.

Dacă uitați să luați Aripiprazole Zentiva

Dacă omiteți o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă încetați să luați Aripiprazole Zentiva

Nu încetați tratamentul dumneavoastră doar pentru că vă simțiți mai bine. Este important să continuați să luați Aripiprazole Zentiva atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diabet zaharat,
- tulburări ale somnului,
- stări anxioase,
- senzație de agitație și incapacitatea de a sta nemișcat, dificultăți în a șede nemișcat,
- acatizie (senzația neconfortabilă de neliniște interioară și nevoia irezistibilă de a vă mișca în permanență),
- mișcări necontrolate spasmodice, sacadate sau de contorsionare,
- tremurături,
- dureri de cap,
- oboseală,
- somnolență,
- stare de confuzie,
- vedere nesigură și încețoșată,
- număr redus de scaune sau dificultate la defecare,
- indigestie,
- greață,
- cantitate neobișnuit de mare de salivă,
- vărsături,
- senzație de oboseală.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- concentrații crescute sau reduse ale hormonului prolactină în sânge,
- concentrații crescute de zahăr în sânge,
- depresie,
- modificare sau creștere a apetitului sexual,
- mișcări necontrolate ale gurii, limbii și membrelor (diskinezie tardivă),
- tulburare musculară ce cauzează mișcări spasmodice (distonie),
- agitația picioarelor,
- vedere dublă,
- sensibilitate la lumină a ochilor
- bătăi rapide ale inimii,
- scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, care cauzează amețelă, stare confuzională sau leșin,
- sughiț.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a aripiprazolului oral, dar frecvența cu care acestea apar **nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)**:

- număr redus de globule albe în sânge,
- număr redus de trombocite în sânge,
- reacții alergice (de exemplu: umflare a gurii, limbii, feței și gâtului, mâncărime, urticarie),
- apariție sau agravare a diabetului zaharat, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă,
- concentrații crescute de zahăr în sânge,
- concentrații insuficiente de sodiu în sânge,
- pierdere a poftei de mâncare (anorexie),
- scădere în greutate,
- creștere în greutate,
- idei de suicid, tentativă de suicid și suicid,
- senzație de agresivitate,
- agitație,
- nervozitate,
- combinație de febră, rigiditate musculară, respirație mai rapidă, transpirație, reducere a conștienței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin (sindrom neuroleptic malign),
- convulsii,
- sindrom serotoninergic (o afecțiune care poate determina senzație intensă de fericire, amețeli, scădere a îndemânării, stare de neliniște, senzație similară beției, febră, transpirații sau rigiditate musculară),
- tulburări de vorbire,
- fixare a globilor oculari într-o singură poziție,
- moarte subită inexplicabilă,
- bătăi neregulate ale inimii, ce pot pune viața în pericol,
- infarct miocardic,
- bătăi mai lente ale inimii,
- cheaguri de sânge la nivelul venelor, în special la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și înroșire la nivelul piciorului), care se pot deplasa prin vasele de sânge către plămâni, determinând durere la nivelul pieptului și dificultate la respirație (dacă observați oricare dintre aceste simptome, cereți imediat sfatul medicului),
- tensiune arterială mare
- leșin,
- inhalare accidentală de alimente, cu risc de pneumonie (infecție pulmonară),
- spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale,
- inflamație a pancreasului,
- dificultăți la înghițire,
- diaree,
- disconfort abdominal,
- disconfort la nivelul stomacului,
- insuficiență a ficatului,
- inflamație a ficatului,
- îngălbenire a pielii și a părții albe a ochiului,
- valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului,
- erupție trecătoare pe piele,
- sensibilitate la lumină a pielii,
- cădere a părului,
- transpirație excesivă,
- reacții alergice grave, cum este reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS). RMESS apare inițial sub forma unor simptome asemănătoare gripei însoțite de o erupție trecătoare pe piele la nivelul feței, urmate de o erupție trecătoare pe piele extinsă, temperatură mare, mărirea ganglionilor limfatici, valori crescute ale enzimelor hepatice

observate la analizele de sânge și o creștere a valorilor unui anumit tip de globule albe din sânge (eozinofilie),

- distrugere anormală a mușchilor, care poate cauza probleme ale rinichilor,
- dureri musculare,
- rigiditate,
- scăpare involuntară de urină (incontinență),
- dificultate la urinare,
- simptome de sevraj la nou-născuți în cazul expunerii în timpul sarcinii,
- erecție prelungită și/sau dureroasă,
- dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire,
- durere în piept,
- umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor,
- la analizele de sânge: glicemie crescută sau fluctuantă, creștere a nivelurilor de hemoglobină glicozilată,
- incapacitatea de a rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura o activitate care ar putea să vă facă rău dumneavoastră sau celorlalți, care poate include:
 - dependență patologică de jocuri de noroc, indiferent de posibilele consecințe asupra dumneavoastră sau a familiei,
 - modificare sau creștere a apetitului sau comportamentului sexual, cu consecințe semnificative asupra dumneavoastră sau a celorlalți, de exemplu creșterea dorinței sexuale,
 - dorință necontrolată pentru cumpărături,
 - creștere a apetitului alimentar (consumul de cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp) sau dorință necontrolată/compulsivă de a mânca (consumul de alimente mai mare decât în mod normal și mai mult decât este necesar pentru a satisface foamea)
 - tendința de a vagabonda.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste manifestări; acesta va discuta modalitățile de a gestiona sau de a reduce a acestor simptome.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Adolescenții cu vârsta de 13 ani și peste au prezentat reacții adverse care au fost similare ca frecvență și tip cu cele întâlnite la adulți, cu excepția faptului că somnolența, mișcările necontrolate spastice sau sacadate, neliniștea și oboseala au fost foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 pacienți), iar durerea abdominală superioară, uscăciunea gurii, bătaile rapide ale inimii, creșterea în greutate, creșterea apetitului alimentar, spasmele musculare, mișcările necontrolate ale membrelor și senzația de amețeală, mai ales la ridicarea din poziția culcat sau așezat, au fost frecvente (mai mult de 1 din 100 pacienți).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aripiprazole Zentiva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aripiprazole Zentiva

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare comprimat conține aripiprazol 5 mg/10 mg/15 mg/30 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, crospovidonă, hidroxipropil celuloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu.

Cum arată Aripiprazole Zentiva și conținutul ambalajului

Aripiprazole Zentiva 5 mg comprimate sunt comprimate nefilmate, rotunde, cu margini teșite, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „5” pe o față și fără marcaje pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 6 mm.

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate sunt comprimate nefilmate, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „10” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 8 mm.

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate sunt comprimate nefilmate, rotunde, cu margini teșite, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „15” pe o față și fără marcaje pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 8,8 mm.

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate sunt comprimate nefilmate, în formă de capsulă, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „30” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu dimensiuni de aproximativ 15,5 x 8 mm.

Mărimi de ambalaj: 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

Fabricantul

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3
București, cod 032266
România

LAMP SAN PROSPERO SPA
VIA DELLA PACE 25/A
SAN PROSPERO (MO)
41030
Italia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate orodispersabile
Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate orodispersabile
Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Aripiprazole Zentiva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aripiprazole Zentiva
3. Cum să luați Aripiprazole Zentiva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aripiprazole Zentiva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aripiprazole Zentiva și pentru ce se utilizează

Aripiprazole Zentiva conține substanța activă aripiprazol și aparține unui grup de medicamente numite antipsihotice.

Este utilizat în tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 15 ani și peste care au o boală caracterizată prin simptome cum sunt auzirea, vederea sau perceperea de lucruri care nu există în realitate, suspiciozitate, convingeri greșite, vorbire incoerentă, comportament incoerent și apăsare emoțională. De asemenea, persoanele cu această boală pot avea depresie, sentimente de vinovăție, anxietate sau stare de tensiune.

Aripiprazole Zentiva este utilizat în tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 13 ani și peste care au o afecțiune cu simptome cum ar fi „a fi euforic”, a avea energie în exces, nevoie mult mai scăzută de somn decât de obicei, vorbire foarte rapidă cu fugă de idei și, uneori, iritabilitate severă. De asemenea, la adulți previne reapariția afecțiunii la pacienții care au răspuns la tratamentul cu Aripiprazole Zentiva.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aripiprazole Zentiva

Nu luați Aripiprazole Zentiva:

- dacă sunteți alergic la aripiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Aripiprazole Zentiva adresați-vă medicului dumneavoastră.

În timpul tratamentului cu aripiprazol, au fost raportate gânduri și comportamente suicidare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice gânduri sau dorințe de a vă face rău.

Înainte de tratamentul cu Aripiprazole Zentiva, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți

- glicemie crescută (caracterizată prin simptome cum sunt sete excesivă, eliminarea unor cantități mari de urină, creștere a poftei de mâncare și senzație de slăbiciune) sau aveți antecedente familiale de diabet zaharat
- convulsii (crize epileptice), întrucât este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai atent
- mișcări involuntare, neregulate ale mușchilor, în special la nivelul feței
- boli cardiovasculare (boli ale inimii și ale sistemului circulator), antecedente familiale de boli cardiovasculare, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu, valori anormale ale tensiunii arteriale
- cheaguri de sânge sau antecedente familiale de cheaguri de sânge, întrucât antipsihoticele au fost asociate cu formarea cheagurilor de sânge
- experiențe anterioare de practicare excesivă a jocurilor de noroc.

Dacă observați că creșteți în greutate, dezvoltați mișcări neobișnuite, prezentați somnolență care interferează cu activitățile zilnice obișnuite, aveți dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți un pacient vârstnic și aveți demență (pierderea memoriei și a altor capacități mintale), dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește/ruda dumneavoastră trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitoriu.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți gânduri sau dorința să vă faceți rău. În timpul tratamentului cu aripiprazol, s-au raportat gânduri și comportamente de sinucidere.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți rigiditate sau contractură musculară, însoțite de febră mare, transpirații, alterare a statusului mintal sau bătăi foarte rapide sau neregulate ale inimii.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră observați sau membrii familiei/persoanele care vă au în îngrijire observă că manifestați dorințe/nevoi de a vă comporta într-un mod neobișnuit pentru dumneavoastră și nu puteți rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura anumite acțiuni care v-ar putea face rău dumneavoastră sau celor din jur. Acestea se numesc tulburări de control al impulsurilor și pot include tulburări comportamentale precum dependențe de jocuri de noroc, mâncatul sau cumpărăturile în exces, o preocupare anormală pentru sex cu o intensificare a gândurilor și sentimentelor de natură sexuală.

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza sau să vă oprească tratamentul.

Aripiprazolul poate cauza somnolență, scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, amețelă și modificări ale capacității dumneavoastră de deplasare și de menținere a echilibrului, ceea ce poate duce la căderi. Trebuie exercitată precauție, în special dacă sunteți un pacient vârstnic sau aveți un fizic slăbit.

Copii și adolescenți

Nu utilizați acest medicament la copiii și adolescenții cu vârsta sub 13 ani. Nu este cunoscut dacă utilizarea la acești pacienți este sigură și eficace.

Aripiprazole Zentiva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: Aripiprazole Zentiva poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament care vă ține sub control tensiunea arterială.

Dacă luați Aripiprazole Zentiva împreună cu alte medicamente, ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza de Aripiprazole Zentiva sau dozele celorlalte medicamente. În special, este important să îi menționați medicului dumneavoastră următoarele:

- medicamente pentru corectarea ritmului bătăilor inimii (cum sunt chinidină, amiodaronă, flecainidă)
- antidepresive sau remedii din plante utilizate în tratamentul depresiei și anxietății (cum sunt fluoxetină, paroxetină, venlafaxină, preparate pe bază de sunătoare)
- medicamente antifungice (cum sunt ketoconazol, itraconazol)
- anumite medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV (cum sunt efavirenz, nevirapină și inhibitori ai proteazei, de exemplu, indinavir, ritonavir)
- anticonvulsivante utilizate pentru tratamentul epilepsiei (cum sunt carbamazepină, fenitoină, fenobarbital)
- anumite antibiotice utilizate pentru tratarea tuberculozei (rifabutină, rifampicină).

Aceste medicamente pot crește riscul de reacții adverse sau pot reduce efectul Aripiprazole Zentiva; dacă manifestați orice simptom neobișnuit atunci când luați aceste medicamente împreună cu Aripiprazole Zentiva, trebuie să vă adresați medicului.

Medicamentele care cresc concentrația de serotonină sunt utilizate, de obicei, în afecțiuni care includ depresia, tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) și fobia socială, precum și migrena și durerea:

- triptani, tramadol și triptofan, utilizate pentru afecțiuni care includ depresia, tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) și fobia socială, precum și migrena și durerea
- inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (cum sunt paroxetină și fluoxetină), utilizați pentru depresie, TOC, panică și anxietate
- alte antidepresive (cum sunt venlafaxină și triptofan), utilizate în depresia majoră
- antidepresive triciclice (cum sunt clomipramină și amitriptilină), utilizate pentru boala depresivă
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), utilizată ca remediu din plante pentru depresia ușoară
- analgezice (cum sunt tramadol și petidină), utilizate pentru calmarea durerii
- triptani (cum sunt sumatriptan și zolmitriptan), utilizați pentru tratamentul migrenei.

Aceste medicamente pot crește riscul de reacții adverse; dacă manifestați orice simptom neobișnuit atunci când luați aceste medicamente împreună cu Aripiprazole Zentiva, trebuie să vă adresați medicului.

Aripiprazole Zentiva împreună cu alimente, băuturi și alcool

Acest medicament poate fi luat independent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuții ale căror mame au luat Aripiprazole Zentiva în ultimul trimestru de sarcină (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme la respirație și dificultăți de hrănire. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, poate fi necesar să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă luați Aripiprazole Zentiva, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie sau nu să alăptați, având în vedere beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră și beneficiul alăptării pentru copil. Nu trebuie să le faceți pe amândouă. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru informații privind cea mai bună modalitate de a vă hrăni copilul dacă luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pot apărea amețea și tulburări de vedere în timpul tratamentului cu acest medicament (vezi pct. 4). Acest lucru trebuie luat în considerare în cazurile în care este necesară atenție completă, de exemplu, la conducerea unui vehicul sau la folosirea utilajelor.

Aripiprazole Zentiva conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Aripiprazole Zentiva conține sodiu

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

3. Cum să luați Aripiprazole Zentiva

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru adulți este de 15 mg, administrată o dată pe zi. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg, administrată o dată pe zi.

Utilizarea la copii și adolescenți

Administrarea acestui medicament poate fi începută cu o doză mică de soluție orală (lichid). Doza poate fi crescută treptat până la doza de 10 mg, administrată o dată pe zi, recomandată pentru adolescenți. Cu toate acestea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la o doză maximă de 30 mg, administrată o dată pe zi.

Dacă aveți impresia că efectul Aripiprazole Zentiva este fie prea puternic, fie prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați Aripiprazole Zentiva la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente.

Nu deschideți blisterul până în momentul administrării. Imediat ce deschideți blisterul, folosind mâinile uscate, scoateți comprimatul și plasați comprimatul orodispersabil întreg pe limbă. Comprimatul se dispersează repede în salivă. Comprimatul orodispersabil poate fi administrat cu sau fără lichide. Alternativ, dispersați comprimatul în apă și beți suspensia rezultată.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu modificați doza zilnică de Aripiprazole Zentiva și nu îi întrerupeți administrarea fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg comprimate orodispersabile: linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

Dacă luați mai mult Aripiprazole Zentiva decât trebuie

Dacă vă dați seama că ați luat mai mult Aripiprazole Zentiva decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat o cantitate din medicamentul dumneavoastră Aripiprazole Zentiva), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Dacă nu-l puteți contacta, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Pacienții care au luat prea mult aripiprazol au prezentat următoarele simptome:

- bătăi rapide ale inimii, agitație/agresivitate, probleme de vorbire.
- mișcări anormale (în special la nivelul feței sau limbii) și nivel redus al conștienței.

Alte simptome pot include:

- confuzie acută, crize convulsive (epilepsie), comă, o combinație de febră, respirație mai rapidă, transpirație,
- rigiditate musculară și moleșală sau somnolență, respirație mai lentă, sufocare, tensiune arterială mare sau mică, bătăi anormale ale inimii.

Contactați imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul dacă prezentați oricare dintre manifestările de mai sus.

Dacă uitați să luați Aripiprazole Zentiva

Dacă omiteți o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă încetați să luați Aripiprazole Zentiva

Nu încetați tratamentul dumneavoastră doar pentru că vă simțiți mai bine. Este important să continuați să luați Aripiprazole Zentiva comprimate orodispersabile atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diabet zaharat,
- tulburări ale somnului,
- stări anxioase,
- senzație de agitație și incapacitatea de a sta nemișcat, dificultăți în a ședea nemișcat,
- acatizie (senzația neconfortabilă de neliniște interioară și nevoia irezistibilă de a vă mișca în permanență),
- mișcări necontrolate spasmodice, sacadate sau de contorsionare,
- tremurături,
- dureri de cap,
- oboseală,
- somnolență,
- stare de confuzie,
- vedere nesigură și încețoșată,
- număr redus de scaune sau dificultate la defecare,
- indigestie,
- greață,
- cantitate neobișnuit de mare de salivă,
- vărsături,
- senzație de oboseală.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- concentrații crescute sau reduse ale hormonului prolactină în sânge,
- concentrații crescute de zahăr în sânge,
- depresie,
- modificare sau creștere a apetitului sexual,
- mișcări necontrolate ale gurii, limbii și membrelor (diskinezie tardivă),
- tulburare musculară ce cauzează mișcări spasmodice (distonie),
- agitație a picioarelor,

- vedere dublă,
- sensibilitate la lumină a ochilor,
- bătaii rapide ale inimii,
- scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, care cauzează amețeală, stare confuzională sau leșin,
- sughiț.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a aripiprazolului oral, dar frecvența cu care acestea apar **nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)**:

- număr redus de globule albe în sânge,
- număr redus de trombocite în sânge,
- reacții alergice (de exemplu: umflare a gurii, limbii, feței și gâtului, mâncărime, urticarie),
- apariție sau agravare a diabetului zaharat, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă,
- concentrații crescute de zahăr în sânge,
- concentrații insuficiente de sodiu în sânge,
- pierdere a poftei de mâncare (anorexie),
- scădere în greutate,
- creștere în greutate,
- idei de suicid, tentativă de suicid și suicid,
- senzație de agresivitate,
- agitație,
- nervozitate,
- combinație de febră, rigiditate musculară, respirație mai rapidă, transpirație, reducere a conștienței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin (sindrom neuroleptic malign),
- convulsii,
- sindrom serotoninergic (o afecțiune care poate determina senzație intensă de fericire, amețeli, scădere a îndemânării, stare de neliniște, senzație similară beției, febră, transpirații sau rigiditate musculară),
- tulburări de vorbire,
- fixarea globilor oculari într-o singură pozitie,
- moarte subită inexplicabilă,
- bătaii neregulate ale inimii, ce pot pune viața în pericol,
- infarct miocardic,
- bătaii mai lente ale inimii,
- cheaguri de sânge la nivelul venelor, în special la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și înroșire la nivelul piciorului), care se pot deplasa prin vasele de sânge către plămâni, determinând durere la nivelul pieptului și dificultate la respirație (dacă observați oricare dintre aceste simptome, cereți imediat sfatul medicului),
- tensiune arterială mare,
- leșin,
- inhalare accidentală de alimente, cu risc de pneumonie (infecție pulmonară),
- spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale,
- inflamație a pancreasului,
- dificultăți la înghițire,
- diaree,
- disconfort abdominal,
- disconfort la nivelul stomacului,
- insuficiență a ficatului,
- inflamație a ficatului,
- îngălbenire a pielii și a părții albe a ochiului,
- valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului,
- erupție trecătoare pe piele,

- sensibilitate la lumină a pielii,
 - cădere a părului,
 - transpirație excesivă,
 - reacții alergice grave, cum este reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS). RMESS apare inițial sub forma unor simptome asemănătoare gripei însoțite de o erupție trecătoare pe piele la nivelul feței, urmate de o erupție trecătoare pe piele extinsă, temperatură mare, mărirea ganglionilor limfatici, valori crescute ale enzimelor hepatice observate la analizele de sânge și o creștere a valorilor unui anumit tip de globule albe din sânge (eozinofilie),
 - distrugere anormală a mușchilor, care poate cauza probleme ale rinichilor,
 - dureri musculare,
 - rigiditate,
 - scăpare involuntară de urină (incontinență),
 - dificultate la urinare,
 - simptome de sevraj la nou-născuți în cazul expunerii în timpul sarcinii,
 - erecție prelungită și/sau dureroasă,
 - dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire,
 - durere în piept,
 - umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor,
 - la analizele de sânge: glicemie crescută sau fluctuantă, creștere a nivelurilor de hemoglobină glicozilată,
 - incapacitatea de a rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura o activitate care ar putea să vă facă rău dumneavoastră sau celorlalți, care poate include:
 - dependență patologică de jocuri de noroc, indiferent de posibilele consecințe asupra dumneavoastră sau a familiei,
 - modificare sau creștere a apetitului sau comportamentului sexual, cu consecințe semnificative asupra dumneavoastră sau a celorlalți, de exemplu creșterea dorinței sexuale,
 - dorință necontrolată pentru cumpărături
 - creștere a apetitului alimentar (consumul de cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp) sau dorință necontrolată/compulsivă de a mânca (consumul de alimente mai mare decât în mod normal și mai mult decât este necesar pentru a satisface foamea)
 - tendința de a vagabonda.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste manifestări; acesta va discuta modalitățile de a gestiona sau de reducere a acestor simptome.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Adolescenții cu vârsta de 13 ani și peste au prezentat reacții adverse care au fost similare ca frecvență și tip cu cele întâlnite la adulți, cu excepția faptului că somnolența, mișcările necontrolate spastice sau sacadate, neliniștea și oboseala au fost foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 pacienți), iar durerea abdominală superioară, uscăciunea gurii, bătaile rapide ale inimii, creșterea în greutate, creșterea apetitului alimentar, spasmele musculare, mișcările necontrolate ale membrelor și senzația de amețeală, mai ales la ridicarea din poziția culcat sau așezat, au fost frecvente (mai mult de 1 din 10 pacienți).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aripiprazole Zentiva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aripiprazole Zentiva

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 10 mg/15 mg/30 mg.

Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, crospovidonă, hidroxipropil celuloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, acesulfam de potasiu, aromă de mango (conținând arome identice naturale, maltodextrină de porumb, gumă arabică (E 414), triacetină (E 1518), propilenglicol (E 1520) și apă), stearat de magneziu.

Cum arată Aripiprazole Zentiva și conținutul ambalajului

Aripiprazole Zentiva 10 mg comprimate orodispersabile sunt comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „10” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 7 mm.

Aripiprazole Zentiva 15 mg comprimate orodispersabile sunt comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu margini teșite, gravate cu „15” pe o față și fără marcaje pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 8 mm.

Aripiprazole Zentiva 30 mg comprimate orodispersabile sunt comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „30” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 10,2 mm.

Mărimi de ambalaj: 14, 28 sau 49 comprimate orodispersabile.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

Fabricantul

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3
București, cod 032266
România

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.