

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aripiprazol STADA 1 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 1 mg aripiprazolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml obsahuje 80 mg propylénglykolu (E1520) a 1 mg benzoátu sodného (E211).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číra, bezfarebná tekutina so špecifickou hroznovou arómou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aripiprazol STADA je indikovaný na liečbu schizofrénie u dospelých a dospievajúcich vo veku 15 rokov a starších.

Aripiprazol STADA je indikovaný na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód pri bipolárnej poruche typu I a na prevenciu novej manickej epizódy u dospelých, ktorí mali prevažne manické epizódy a ktorých manické epizódy odpovedali na liečbu aripiprazolom (pozri časť 5.1).

Aripiprazol STADA je indikovaný na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód pri bipolárnej poruche typu I u dospievajúcich vo veku 13 rokov a starších s dĺžkou liečby až do 12 týždňov (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Schizofrénia: odporúčaná začiatočná dávka Aripiprazolu STADA je 10 mg/deň alebo 15 mg/deň (t. j. 10 ml alebo 15 ml roztoku/deň) s udržiavacou dávkou 15 mg/deň podávaná v dávkovacej schéme jedenkrát denne bez ohľadu na príjem jedla. V škatuľke sa nachádza kalibrovaný odmerný pohár a 5 ml kalibrovaná injekčná striekačka.

Aripiprazol STADA je účinný v rozsahu dávky od 10 mg/deň do 30 mg/deň (t. j. 10 ml až 30 ml roztoku/deň). Zvýšená účinnosť pri dávkach vyšších ako denná dávka 15 mg nebola dokázaná, aj keď jednotliví pacienti môžu mať úžitok z vyššej dávky. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 30 mg.

Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I: odporúčaná začiatočná dávka Aripiprazolu STADA je 15 mg (t. j. 15 ml roztoku/deň) podávaná raz denne bez ohľadu na jedlo v monoterapii alebo

kombinovanej liečbe (pozri časť 5.1). Niektorí pacienti môžu mať úžitok z vyššej dávky. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 30 mg.

Prevenia rekurencie manických epizód pri bipolárnej poruche typu I: na prevenciu rekurencie manických epizód u pacientov užívajúcich aripiprazol v monoterapii alebo kombinovanej liečbe sa má pokračovať v liečbe v rovnakej dávke. Úprava dennej dávky vrátane zníženia dávky sa má zväziť na základe klinického stavu.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Schizofrénia u dospievajúcich vo veku 15 rokov a starších: odporúčaná dávka aripiprazolu je 10 mg/deň podávaná podľa dávkovacej schémy raz denne, bez ohľadu na príjem jedla. Liečba má začať dávkou 2 mg (použitím Aripiprazolu STADA 1 mg/ml perorálny roztok) prvé 2 dni, titrovanou na 5 mg ďalšie 2 dni, aby sa dosiahla odporúčaná denná dávka 10 mg. Ak je to potrebné, ďalšie zvyšovanie dávky sa má uskutočňovať postupne v 5 mg prírastkoch bez prekročenia maximálnej dennej dávky 30 mg (pozri časť 5.1). Aripiprazol je účinný v dávkovom rozsahu od 10 mg/deň do 30 mg/deň. Zvýšená účinnosť pri dávkach vyšších ako je denná dávka 10 mg nebola dokázaná, hoci jednotliví pacienti môžu mať úžitok z vyššej dávky.

Aripiprazol nie je odporúčaný na použitie u pacientov so schizofréniou mladších ako 15 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.8 a 5.1).

Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I u dospievajúcich vo veku 13 rokov a starších: odporúčaná dávka Aripiprazolu STADA je 10 mg/deň podávaná podľa dávkovacej schémy raz denne, bez ohľadu na príjem jedla. Liečba sa má začať s dávkou 2 mg (použitím Aripiprazolu STADA 1 mg/ml perorálny roztok) prvé 2 dni, titrovanou na 5 mg ďalšie 2 dni, aby sa dosiahla odporúčaná denná dávka 10 mg.

Dĺžka liečby má trvať čo najkratšiu dobu potrebnú na kontrolu symptómov a nesmie prekročiť 12 týždňov. Lepšia účinnosť pri vyšších dávkach než je denná dávka 10 mg sa nedokázala a denná dávka 30 mg sa spája s podstatne vyššou incidenciou významných nežiaducich reakcií vrátane príhod súvisiacich s extrapyramídovými symptómami, somnolenciou, únavou a prírastkom telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Dávky vyššie než 10 mg/deň sa majú preto používať len vo výnimočných prípadoch a so starostlivým klinickým sledovaním (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Mladší pacienti majú zvýšené riziko vzniku nežiaducich účinkov spojené s užívaním aripiprazolu. Preto sa aripiprazol neodporúča používať u pacientov mladších ako 13 rokov (pozri časti 4.8 a 5.1).

Podráždenosť spojená s autistickou poruchou: bezpečnosť a účinnosť aripiprazolu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Tiky súvisiace s Tourettovým syndrómom: bezpečnosť a účinnosť aripiprazolu u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Odporúčania u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť, pretože dostupné údaje sú nedostatočné. U týchto pacientov má byť dávkovanie stanovené opatrne. Maximálna denná dávka 30 mg sa však musí podávať s opatrnosťou u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť Aripiprazolu STADA v liečbe schizofrénie alebo manických epizód pri bipolárnej poruche typu I u pacientov vo veku 65 rokov a starších nebola stanovená. Vzhľadom na väčšiu citlivosť v tejto časti populácie sa má zväziť nižšia začiatočná dávka, pokiaľ si to vyžadujú klinické faktory (pozri časť 4.4).

Pohlavie

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u ženských pacientov v porovnaní s mužskými pacientmi (pozri časť 5.2).

Fajčenie

Vzhľadom na metabolickú cestu aripiprazolu nie je u fajčiarov potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 4.5).

Úprava dávkovania pri interakciách

V prípade súbežného podávania silných inhibítorov CYP3A4 alebo CYP2D6 s aripiprazolom sa dávka aripiprazolu má znížiť. Ak sa ukončí podávanie inhibítora CYP3A4 alebo CYP2D6 počas kombinovanej liečby, dávka aripiprazolu sa má zvýšiť (pozri časť 4.5).

V prípade súčasného podávania silných induktorov CYP3A4 s aripiprazolom sa dávka aripiprazolu má zvýšiť. Ak sa ukončí podávanie induktora CYP3A4 počas kombinovanej liečby, dávka aripiprazolu sa má znížiť na odporúčanú dávku (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Aripiprazol STADA perorálny roztok je určený na perorálne použitie.

Orodispergovateľné tablety alebo perorálny roztok sa môžu používať ako náhrada aripiprazolu tabliet u pacientov, ktorí majú problém prehltnúť aripiprazol tablety (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas liečby antipsychotikami sa môže zlepšenie klinického stavu pacienta prejaviť po niekoľkých dňoch až niekoľkých týždňoch. Počas celého tohto obdobia majú byť pacienti starostlivo monitorovaní.

Samovražedné sklony

Výskyt samovražedného správania je u psychotických ochorení a porúch nálady bežný jav a v niektorých prípadoch sa pozoroval skoro po začatí liečby alebo zmene antipsychotickej liečby, vrátane liečby aripiprazolom (pozri časť 4.8). Antipsychotická liečba vysokorizikových pacientov si vyžaduje dôkladné sledovanie.

Kardiovaskulárne poruchy

Aripiprazol sa má opatrne používať u pacientov so známou kardiovaskulárnou chorobou (anamnéza infarktu myokardu alebo ischemickej choroby srdca, srdcového zlyhania alebo abnormality vedenia), cerebrovaskulárnou chorobou, stavmi, ktoré môžu vyvolať u pacientov predispozíciu na hypotenziu (dehydratácia, hypovolémia a liečba antihypertenznými liekmi) alebo hypertenziou zahŕňajúcou akcelerovanú alebo malígnu.

Prípady venózneho tromboembolizmu (VTE) boli hlásené pri antipsychotikách. Pred a počas liečby aripiprazolom sa majú stanoviť rizikové faktory VTE a vykonať preventívne opatrenia, pretože u pacientov liečených antipsychotikami sú často prítomné získané rizikové faktory VTE.

Predĺženie QT intervalu

V klinických skúšaníach s aripiprazolom bola incidencia QT predĺženia porovnateľná s placebom. Aripiprazol sa má opatrne používať u pacientov s rodinnou anamnézou QT predĺženia (pozri časť 4.8).

Tardívna dyskinéza

V jednoročných alebo v kratších klinických skúšaníach boli počas liečby aripiprazolom hlásené menej často prípady akútnej dyskinézy vzniknutej počas liečby. Pokiaľ sa u pacienta užívajúceho aripiprazol objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby (pozri časť 4.8). Tieto príznaky sa môžu dočasne zhoršovať alebo môžu vzniknúť dokonca až po prerušení liečby.

Iné extrapyramídové symptómy

V klinických skúšaníach u detí a dospelých s aripiprazolom sa pozorovala akatázia a parkinsonizmus. Ak sa objavia prejavy a symptómy iných extrapyramídových symptómov u pacienta užívajúceho aripiprazol, má sa zvážiť zníženie dávky a starostlivý klinický monitoring.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je potenciálne fatálny komplex symptómov súvisiaci s podávaním antipsychotík. V klinických skúšaníach boli počas liečby aripiprazolom hlásené zriedkavé prípady NMS. Klinickými prejavmi NMS sú hyperpyrexia, svalová rigidita, zmenený duševný stav a prejavy nestability autonómneho nervového systému (nepravdivý pulz alebo krvný tlak, tachykardia, diaforéza a srdcová arytmia). Medzi ďalšie prejavy môže patriť zvýšená hodnota kreatínfosfokinázy, myoglobinúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Avšak vyskytla sa tiež zvýšená kreatínfosfokináza a rabdomyolýza, ktoré neboli nevyhnutne spojené s NMS. Ak u pacientov vzniknú prejavy a príznaky svedčiace o NMS, alebo ak pacienti budú mať nevysvetliteľnú vysokú horúčku bez ďalších klinických prejavov NMS, užívanie všetkých antipsychotík vrátane aripiprazolu sa musí prerušiť.

Záchvaty

V klinických skúšaníach boli počas liečby aripiprazolom hlásené menej časté prípady záchvatov. Aripiprazol sa preto má podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú záchvatové ochorenie v anamnéze alebo ktorí majú stavy súvisiace so záchvatmi (pozri časť 4.8).

Starší pacienti s psychózou spojenou s demenciou

Zvýšenie mortality

V troch placebom kontrolovaných skúšaníach (n = 938; priemerný vek: 82,4 rokov; rozsah: 56 až 99 rokov) aripiprazolu u starších pacientov s psychózou spojenou s Alzheimerovou chorobou, pacienti liečení aripiprazolom mali zvýšené riziko smrti v porovnaní s placebom. Výskyt smrti u pacientov liečených aripiprazolom bol 3,5 % v porovnaní s 1,7 % v placebovej skupine. Aj keď príčiny smrti boli rôzne, zdá sa, že väčšina z nich mala kardiovaskulárny (napr. srdcové zlyhanie, náhla smrť) alebo infekčný (napr. pneumónia) pôvod (pozri časť 4.8).

Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie

V tých istých skúšaníach boli u pacientov hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie (napr. cievná mozgová príhoda, prechodný ischemický záchvat) vrátane úmrtí (priemerný vek: 84 rokov; rozsah: 78 až 88 rokov). Celkovo sa u 1,3 % aripiprazolom liečených pacientov zistili cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie v porovnaní s 0,6 % placebo užívajúcich pacientov v týchto skúšaníach. Tento rozdiel nebol štatisticky významný. Avšak v jednom z týchto skúšaní, v skúšaní s fixnou dávkou, bol významný vzťah medzi dávkou a reakciou pre cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie u pacientov liečených aripiprazolom (pozri časť 4.8).

Aripiprazol nie je určený na liečbu pacientov s psychózou spojenou s demenciou.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Hyperglykémia v niektorých prípadoch mimoriadna a spojená s ketoacidózou alebo hyperosmolárnou kómou alebo smrťou, bola hlásená u pacientov liečených atypickými antipsychotikami vrátane aripiprazolu. Medzi rizikové faktory, ktoré môžu pacientov predisponovať na vážne komplikácie, patrí obezita a rodinná anamnéza diabetu. V klinických skúšaníach s aripiprazolom neboli významné rozdiely vo výskyte s hyperglykémiou súvisiacich nežiaducich reakcií (vrátane diabetu) alebo v

abnormálnych laboratórnych hodnotách glykémie v porovnaní s placebom. Presné odhady rizika umožňujúce priame porovnanie s hyperglykémiou súvisiacich nežiaducich reakcií u pacientov liečených aripiprazolom a inými antipsychotikami nie sú dostupné. Pacienti liečení akýmkoľvek antipsychotikami vrátane aripiprazolu majú byť sledovaní na prejavy a príznaky hyperglykémie (ako je polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus majú byť pravidelne monitorovaní na možné zhoršenie glukózovej tolerancie (pozri časť 4.8).

Hypersenzitivita

Hypersenzitívne reakcie charakterizované alergickými symptómami sa môžu vyskytnúť pri aripiprazole (pozri časť 4.8).

Prírastok telesnej hmotnosti

Prírastok telesnej hmotnosti je všeobecne pozorovateľný u pacientov so schizofréniou a bipolárnou mániou kvôli komorbiditám, užívaniu antipsychotík, o ktorých je známe, že spôsobujú prírastok telesnej hmotnosti, nesprávne životnému štýlu a môže viesť k závažným komplikáciám. Po uvedení lieku na trh sa hlásil prírastok telesnej hmotnosti u pacientov užívajúcich aripiprazol. Ak k tomu dôjde, zvyčajne je to u pacientov s významnými rizikovými faktormi, ako je diabetes, porucha štítnej žľazy alebo adenóm hypofýzy v anamnéze. V klinických skúšaní sa nepreukázalo, že aripiprazol spôsobuje klinicky významné zvýšenie telesnej hmotnosti u dospelých (pozri časť 5.1). V klinických skúšaní s dospelými pacientmi s bipolárnou mániou sa preukázalo, že sa aripiprazol po 4 týždňoch liečby spájal s nárastom telesnej hmotnosti. U dospelých pacientov s bipolárnou mániou sa má sledovať prírastok telesnej hmotnosti. Ak je prírastok telesnej hmotnosti klinicky významný, má sa zvážiť zníženie dávky (pozri časť 4.8).

Dysfágia

Ezofageálna dysmotilita a aspirácia súvisia s používaním antipsychotík vrátane aripiprazolu. Aripiprazol sa má používať opatrne u pacientov s rizikom aspiračnej pneumónie.

Patologické hráčstvo a ďalšie poruchy kontroly impulzov

Pacienti môžu pociťovať zvýšené nutkanie, najmä k správaniu, ako je hráčstvo, a neschopnosť toto nutkanie kontrolovať počas užívania aripiprazolu. Ďalšie hlásenia nutkania zahŕňajú: zvýšenú sexuálnu túžbu, kompulzívne nakupovanie, záchvatové prejedanie alebo kompulzívne jedenie a ďalšie impulzívne a kompulzívne správanie. Je dôležité, aby sa predpisujúci lekár spýtal pacientov alebo ich ošetrovateľov konkrétne na rozvoj nového alebo zvýšeného nutkania k hráčstvu, sexuálnej túžbe, kompulzívne nakupovaniu, záchvatovému prejedaniu alebo kompulzívne jedeniu, či iných nutkaní počas užívania aripiprazolu. Je potrebné mať na pamäti, že príznaky poruchy kontroly impulzov môžu súvisieť s existujúcim ochorením; v niektorých prípadoch bolo hlásené, že nutkania prestali po znížení dávky alebo po prerušení užívania lieku. Ak nie sú poruchy kontroly impulzov rozpoznané, môžu viesť k ujme u pacienta a ďalších osôb. Ak sa u pacienta vyskytnú tieto nutkania počas užívania aripiprazolu, zvážte zníženie dávky alebo prerušenie užívania lieku (pozri časť 4.8).

Pacienti s komorbiditou poruchy pozornosti s hyperaktivitou (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*)

Napriek vysokej frekvencii komorbidity bipolárnej poruchy typu I a ADHD sú dostupné veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti o súbežnom používaní aripiprazolu a stimulancií; preto ak sa tieto lieky podávajú súbežne, je potrebná extrémna opatrnosť.

Pády

Aripiprazol môže spôsobiť somnolenciu, posturálnu hypotenziu, motorickú a senzorickú nestabilitu, čo môže viesť k pádom. Pri liečbe pacientov s vyšším rizikom (napr. starší pacienti alebo oslabení pacienti), je potrebné postupovať opatrne a zvážiť nižšiu začiatočnú dávku (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v mililitri, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V dôsledku antagonizmu α_1 -adrenergných receptorov môže aripiprazol zvyšovať účinok niektorých antihypertenzných liekov.

Vzhľadom na primárne účinky aripiprazolu na centrálny nervový systém (CNS) sa zvýšená pozornosť musí venovať podávaniu aripiprazolu v kombinácii s alkoholom alebo inými liekmi pôsobiacimi na CNS s prekrývajúcimi sa nežiaducimi reakciami ako je sedácia (pozri časť 4.8).

Aripiprazol sa má opatrne používať, ak sa podáva súbežne s liekmi, u ktorých je známe, že zapríčiňujú predĺženie QT intervalu alebo elektrolytovú nerovnováhu.

Potenciál iných liekov ovplyvniť aripiprazol

Blokátor tvorby žalúdočnej kyseliny, H_2 antagonistá famotidín, znižuje rýchlosť absorpcie aripiprazolu, ale tento účinok sa nepokladá za klinicky relevantný.

Aripiprazol je metabolizovaný viacerými cestami zahŕňajúcimi enzýmy CYP2D6 a CYP3A4, ale nie enzýmy CYP1A. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u fajčiarov.

Chinidín a ďalšie inhibítory CYP2D6

V klinickom skúšaní so zdravými osobami zvýšil silný inhibítor CYP2D6 (chinidín) hodnoty AUC (Area Under the Curve) aripiprazolu o 107 %, kým hodnoty C_{max} boli nezmenené. Hodnoty AUC aktívneho metabolitu dehydro-aripiprazolu sa znížili o 32 % a hodnoty C_{max} o 47 %. Dávka aripiprazolu sa má znížiť približne na polovicu predpísanej dávky, ak sa má aripiprazol podávať súčasne s chinidínom. U ďalších silných inhibítorov CYP2D6, ako sú fluoxetín a paroxetín, je možné očakávať podobné účinky, a preto sa má použiť podobné zníženie dávkovania.

Ketokonazol a ďalšie inhibítory CYP3A4

V klinickom skúšaní so zdravými osobami zvýšil silný inhibítor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC aripiprazolu o 63 % a hodnoty C_{max} o 37 %. Hodnoty AUC dehydro-aripiprazolu sa zvýšili o 77 % a hodnoty C_{max} o 43 %. U pomalých metabolizátorov CYP2D6 môže súčasné použitie silných inhibítorov CYP3A4 viesť k vyšším plazmatickým koncentráciám aripiprazolu oproti tým, ktoré sú u rýchlych metabolizátorov CYP2D6. Pokiaľ sa uvažuje o súčasnom podávaní ketokonazolu alebo iných silných inhibítorov CYP3A4 s aripiprazolom, možné prínosy pre pacienta majú prevažovať nad potenciálnymi rizikami. V prípade súčasného podávania ketokonazolu s aripiprazolom sa má dávka aripiprazolu znížiť približne na polovicu predpísanej dávky. U ďalších silných inhibítorov CYP3A4 ako sú itraconazol a inhibítory HIV-proteáz, je možné očakávať podobné účinky, a preto sa má použiť podobné zníženie dávkovania (pozri časť 4.2). Po ukončení podávania inhibítora CYP2D6 alebo CYP3A4 sa dávka aripiprazolu má zvýšiť na úroveň pred začatím súbežnej liečby. Pri súbežnom používaní slabých inhibítorov CYP3A4 (napr. diltiazem) alebo CYP2D6 (napr. escitalopram) s aripiprazolom sa môže očakávať mierne zvýšenie koncentrácie aripiprazolu v plazme.

Karbamazepín a ďalšie induktory CYP3A4

Po súčasnom podávaní karbamazepínu, silného induktora CYP3A4 a perorálneho aripiprazolu pacientom so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou, bol geometrický priemer hodnôt C_{max} nižší o 68 % a hodnôt AUC o 73 % pre aripiprazol v porovnaní s aripiprazolom (30 mg) podávaným samostatne. Podobne geometrický priemer hodnôt C_{max} dehydro-aripiprazolu bol pri súčasnom podávaní karbamazepínu nižší o 69 % a hodnôt AUC o 71 %, ako bol geometrický priemer po liečbe samostatným aripiprazolom. Dávka aripiprazolu sa má zdvojnásobiť, ak sa má aripiprazol podávať súčasne s karbamazepínom. Pri súbežnom podávaní aripiprazolu a ďalších induktorov CYP3A4 (ako sú rifampicín, rifabutín, fenytoín, fenobarbital, primidón, efavirenz, nevirapín a ľubovník bodkovaný) je možné očakávať podobné účinky, a preto sa má použiť podobné zvýšenie dávkovania. Po ukončení podávania silných induktorov CYP3A4 sa má dávka aripiprazolu znížiť na odporúčanú dávku.

Valproát a lítium

Pri súčasnom podávaní aripiprazolu s valproátom alebo lítiom nenastala žiadna klinicky významná

zmena v koncentráciách aripiprazolu, a preto nie je pri podávaní valproátu alebo lítia s aripiprazolom potrebná úprava dávky.

Potenciál aripiprazolu ovplyvniť iné lieky

V klinických skúšaní nemali dávky aripiprazolu 10 mg/deň až 30 mg/deň nijaký významný vplyv na metabolizmus substrátu CYP2D6 (pomer dextrometorfán/3-metoxymorfinan), CYP2C9 (warfarínu), CYP2C19 (omeprazolu) a CYP3A4 (dextrometorfánu). Aripiprazol a dehydroaripiprazol okrem toho nepreukázali *in vitro* potenciál pre zmenu metabolizmu sprostredkovaného CYP1A2. Je preto nepravdepodobné, že by aripiprazol spôsobil klinicky významné liekové interakcie sprostredkované týmito enzýmami.

Pri súbežnom podávaní aripiprazolu s valproátom, lítiom alebo lamotrigínom sa nezaznamenala žiadna klinicky významná zmena v koncentráciách valproátu, lítia alebo lamotrigínu.

Sérotonínový syndróm

U pacientov užívajúcich aripiprazol sa hlásili prípady sérotonínového syndrómu a možné prejavy a príznaky tohto stavu sa môžu objaviť najmä v prípadoch súbežného používania s inými sérotonínergne pôsobiacimi liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SSRI/SNRI) alebo s liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú koncentrácie aripiprazolu (pozri časť 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované skúšania aripiprazolu u gravidných žien. Vrodené anomálie boli hlásené; avšak príčinná súvislosť s aripiprazolom nebola stanovená. Štúdie na zvieratách nemohli vylúčiť možnosť vývinovej toxicity (pozri časť 5.3). Pacientkam sa musí odporučiť, aby svojmu lekárovi oznámili, ak počas liečby aripiprazolom otehotnejú alebo graviditu plánujú. Vzhľadom na nedostatočné informácie o bezpečnosti u ľudí a obavám vyvolaných reprodukčnými štúdiami na zvieratách sa tento liek nemá podávať počas gravidity, pokiaľ očakávaný prínos liečby zreteľne neprevýši potenciálne riziko pre plod.

U novorodencov, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane aripiprazolu), existuje po pôrode riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové príznaky a/alebo príznaky z prerušenia liečby, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní. Boli hlásené agitácia, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní (pozri časť 4.8).

Dojčenie

Aripiprazol/metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu aripiprazolom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Na základe údajov zo štúdií reprodukčnej toxicity aripiprazol nemal vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aripiprazol má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje z dôvodu možných účinkov na nervový systém a zrak, ako je napríklad sedácia, somnolencia, synkopa, rozmazané videnie, diplopia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v placebom kontrolovaných skúšaní boli akatízia a nauzea, ktoré sa objavili u viac ako 3 % pacientov liečených perorálne podávaným aripiprazolom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Výskyt nežiaducich reakcií lieku (ADR, *Adverse Drug Reactions*) spojených s liečbou aripiprazolom je uvedený v tabuľke nižšie. Tabuľka vychádza z nežiaducich udalostí hlásených počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení lieku na trh.

Všetky nežiaduce reakcie lieku sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). Pri každej frekvencii sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Frekvenciu nežiaducich reakcií hlásených po uvedení lieku na trh nie je možné určiť, pretože pochádzajú zo spontánnych hlásení. Frekvencia týchto nežiaducich udalostí je následne klasifikovaná ako „neznáme“.

	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia Neutropénia Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému			Alergická reakcia (napr. anafylaktická reakcia, angioedém vrátane zdureného jazyka, edému jazyka, edému tváre, pruritu alebo urtikárie)
Poruchy endokrinného systému		Hyperprolaktinémia Pokles hladiny prolaktínu v krvi	Diabetická hyperosmolárna kóma Diabetická ketoacidóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Diabetes mellitus	Hyperglykémia	Hyponatriémia Anorexia
Psychické poruchy	Insomnia Úzkosť Nepokoj	Depresia Hypersexualita	Pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky a dokončená samovražda (pozri časť 4.4) Patologické hráčstvo Poruchy kontroly impulzov Záchvatové prejedanie Kompulzívne nakupovanie Poriománia Agresivita Agitácia Nervozita
Poruchy nervového systému	Akatízia Extrapiramídová porucha Tremor Bolesť hlavy Sedácia Somnolencia Závrat	Tardívna dyskinéza Dystónia Syndróm nepokojných nôh	Neuroleptický malígny syndróm Záchvat typu grand mal Sérotonínový syndróm Porucha reči
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Diplopia Fotofóbia	Okulogyrická kríza

	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia	Náhla nevysvetliteľná smrť <i>Torsades de pointes</i> Ventrikulárna arytmia Zástava srdca Bradykardia
Poruchy ciev		Ortostatická hypotenzia	Venózna tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a hlbokaj žilovej trombózy) Hypertenzia Synkopa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Čkanie	Aspiračná pneumónia Laryngospazmus Orofaryngeálny spazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha Dyspepsia Nauzea Hypersekrecia slín Vracanie		Pankreatitída Dysfágia Hnačka Abdominálne ťažkosti Žalúdočné ťažkosti
Poruchy pečene a žilových ciest			Zlyhanie pečene Hepatitída Žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka Fotosenzitívna reakcia Alopécia Hyperhidróza Reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi [<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)</i>]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Rabdomyolýza Myalgia Stuhnutosť
Poruchy obličiek a močových ciest			Močová inkontinencia Retencia moču
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období			Neonatólny abstinčný syndróm (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava		Porucha regulácie teploty (napr. hypotermia, pyrexia) Bolesť v hrudníku Periférny edém

	Časté	Menej časté	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Zníženie telesnej hmotnosti Prírastok telesnej hmotnosti Zvýšenie alanínaminotransferázy Zvýšenie aspartátaminotransferázy Zvýšenie gamaglutamyltransferázy Zvýšenie alkalickéj fosfatázy Predĺženie QT intervalu Zvýšenie glukózy v krvi Zvýšenie glykovaného hemoglobínu Kolísanie hladiny glukózy v krvi Zvýšenie kreatínfosfokinázy

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Dospelí

Extrapyramídové symptómy (EPS)

Schizofrénia: v dlhodobom 52 týždňov trvajúcim kontrolovanom skúšaní mali pacienti liečení aripiprazolom celkovo nižšiu incidenciu (25,8 %) EPS zahŕňajúcich parkinsonizmus, akatíziu, dystóniu a dyskinézu v porovnaní s pacientmi liečenými haloperidolom (57,3 %). V dlhodobom 26 týždňov trvajúcim placebom kontrolovanom skúšaní bola 19 %-tná incidencia EPS u pacientov liečených aripiprazolom a 13,1 % u pacientov užívajúcich placebo. V inom dlhodobom 26 týždňov trvajúcim kontrolovanom skúšaní bola 14,8 %-tná incidencia EPS u pacientov liečených aripiprazolom a 15,1 %-tná u pacientov liečených olanzapínom.

Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I: v 12 týždňov trvajúcim kontrolovanom skúšaní mali pacienti liečení aripiprazolom incidenciu EPS 23,5 % a pacienti liečení haloperidolom 53,3 %. V inom 12 týždňov trvajúcim skúšaní mali pacienti liečení aripiprazolom incidenciu EPS 26,6 % a pacienti liečení lítiom 17,6 %. V dlhodobom 26 týždňov trvajúcim placebom kontrolovanom skúšaní počas udržiavacej fázy bola u pacientov liečených aripiprazolom incidencia EPS 18,2 % a u pacientov užívajúcich placebo 15,7 %.

Akatízia

V placebom kontrolovaných skúšaní bola u pacientov s bipolárnou poruchou liečených aripiprazolom incidencia akatízie 12,1 % a u pacientov užívajúcich placebo 3,2 %. U pacientov so schizofréniou liečených aripiprazolom bola incidencia akatízie 6,2 % a u pacientov užívajúcich placebo 3,0 %.

Dystónia

Skupinový účinok: symptómy dystónie, predĺžené abnormálne kontrakcie svalových skupín sa môžu objaviť u citlivých osôb počas prvých niekoľkých dní liečby. Dystonické symptómy zahŕňajú: spazmus krčných svalov, niekedy rozvíjajúci sa do stiahnutia hrdla, ťažkosti s prehĺtaním, ťažkosti s dýchaním a/alebo protrúzia jazyka. Aj keď sa tieto príznaky môžu objaviť pri nízkych dávkach, častejšie a s väčšou závažnosťou sa objavujú u vysoko účinných a pri vyšších dávkach antipsychotických liekov prvej generácie. Zvýšené riziko akútnej dystónie je pozorované u mužov a mladších vekových skupín.

Prolaktín

Počas klinického skúšania pre schválené indikácie a po uvedení lieku na trh bol pri aripiprazole v porovnaní s východiskovou hodnotou pozorovaný nárast aj pokles prolaktínu v sére (časť 5.1).

Laboratórne parametre

Porovnanie medzi aripiprazolom a placebom v pomere pacientov, u ktorých sa vyskytli potenciálne

klinicky významné zmeny v bežných laboratórnych a lipidových parametroch (pozri časť 5.1), neodhalilo žiadne medicínsky dôležité rozdiely. Zvýšenie CPK (kreatínfosfokinázy) zvyčajne prechodné a asymptomatické bolo pozorované u 3,5 % pacientov liečených aripiprazolom v porovnaní s 2,0 % pacientov užívajúcich placebo.

Pediatrická populácia

Dospievajúci so schizofréniou vo veku 15 rokov a starší

V krátkodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní zahŕňajúcom 302 dospievajúcich (vo veku 13 až 17 rokov) so schizofréniou, frekvencia a typ nežiaducich reakcií boli podobné tým ako u dospelých, okrem nasledujúcich reakcií, ktoré boli hlásené častejšie u dospievajúcich užívajúcich aripiprazol ako u dospelých užívajúcich aripiprazol (a častejšie ako pri placebe):

Somnolencia/sedácia a extrapyramídová porucha boli hlásené ako veľmi časté ($\geq 1/10$), suchosť v ústach, zvýšená chuť do jedla a ortostatická hypotenzia boli hlásené ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). Bezpečnostný profil v 26 týždňovej otvorenej rozšírenom skúšaní bol podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v krátkodobom, placebom kontrolovanom skúšaní.

Bezpečnostný profil dlhodobého dvojito zaslepeného placebom kontrolovaného skúšania bol taktiež podobný, okrem nasledujúcich reakcií, ktoré boli hlásené častejšie ako u pediatrických pacientov užívajúcich placebo: pokles telesnej hmotnosti, zvýšenie hladiny inzulínu v krvi, arytmia a leukopénia boli hlásené ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

V súhrnnej populácii dospievajúcich so schizofréniou (vo veku 13 až 17 rokov) s expozíciou až do 2 rokov bol výskyt nízkych hladín prolaktínu v sére u žien (< 3 ng/ml) 29,5 % a u mužov (< 2 ng/ml) 48,3 %. V populácii dospievajúcich pacientov (vo veku 13 až 17 rokov) trpiacich schizofréniou, ktorí boli vystavení 5 mg až 30 mg aripiprazolu až po dobu 72 mesiacov, bol výskyt nízkej hladiny prolaktínu v sére u žien (< 3 ng/ml) 25,6 % a u mužov (< 2 ng/ml) 45,0 %.

Pri dvoch dlhodobých skúšaniach u dospievajúcich (vo veku 13 až 17 rokov) pacientov trpiacich schizofréniou a bipolárnou poruchou liečených aripiprazolom bol výskyt nízkej hladiny prolaktínu v sére u žien (< 3 ng/ml) 37,0 % a u mužov (< 2 ng/ml) 59,4 %.

Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I u dospievajúcich vo veku 13 rokov a starších

Frekvencia a typ nežiaducich reakcií u dospievajúcich s bipolárnou poruchou typu I boli podobné tým, ktoré boli u dospelých s výnimkou nasledujúcich reakcií: veľmi časté ($\geq 1/10$) somnolencia (23,0 %), extrapyramídová porucha (18,4 %), akatázia (16,0 %) a únava (11,8 %); a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) abdominálna bolesť v hornej časti, zvýšená tepová frekvencia, zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená chuť do jedla, svalové záškľby a dyskinéza.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli potenciálne závislé od dávky; extrapyramídová porucha (incidencia bola pri 10 mg: 9,1 %; pri 30 mg: 28,8 % a pri placebe: 1,7 %) a akatázia (incidencia bola pri 10 mg: 12,1 %; pri 30 mg: 20,3 % a pri placebe: 1,7 %).

Priemerné zmeny telesnej hmotnosti u dospievajúcich s bipolárnou poruchou typu I v 12. a 30. týždni pri aripiprazole boli 2,4 kg a 5,8 kg (v uvedenom poradí) a pri placebe 0,2 kg a 2,3 kg (v uvedenom poradí).

V pediatrickej populácii sa somnolencia a únava pozorovali častejšie u pacientov s bipolárnou poruchou v porovnaní s pacientmi so schizofréniou.

V pediatrickej populácii s bipolárnou poruchou (vo veku 10 až 17 rokov) s expozíciou do 30. týždňov bola incidencia nízkych hladín prolaktínu v sére u dievčat (< 3 ng/ml) 28,0 % a u chlapcov (< 2 ng/ml) 53,3 %.

Patologické hráčstvo a ďalšie poruchy kontroly impulzov

Patologické hráčstvo, hypersexualita, kompulzívne nakupovanie a záchvatové prejedanie alebo kompulzívne jedenie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených aripiprazolom (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

V klinickom skúšaní a v postmarketingovom období bola identifikovaná náhodná alebo zámerná akútna toxicita samotným aripiprazolom u dospelých pacientov s odhadovanou dávkou do 1 260 mg bez smrteľných následkov. Potenciálne medicínsky dôležité sledované prejavy a príznaky zahŕňali letargiu, zvýšenie krvného tlaku, somnolenciu, tachykardiu, nauzeu, vracanie a hnačku. Taktiež boli hlásené aj náhodné predávkovania samotným aripiprazolom (do 195 mg) u detí bez smrteľných následkov. Medzi potenciálne medicínsky závažné prejavy a príznaky patrila prechodná strata vedomia a extrapyramídové symptómy.

Liečba predávkovania

Liečba predávkovania sa má zamerať na podpornú liečbu, zabezpečenie voľných dýchacích ciest, oxygenáciu a ventiláciu a na liečbu príznakov. Musí sa zväžiť možnosť pôsobenia ďalších liekov. Preto sa má okamžite začať monitorovanie kardiovaskulárneho systému vrátane priebežného elektrokardiografického monitorovania na odhalenie možných arytmií. Po akomkoľvek potvrdenom predávkovaní aripiprazolom alebo pri podozrení na predávkovanie má pokračovať starostlivý lekársky dohľad a monitorovanie dovtedy, kým sa pacient nezotaví.

Aktívne uhlie (50 g) podané jednu hodinu po podaní aripiprazolu znížilo hodnoty C_{max} aripiprazolu asi o 41 % a hodnoty AUC asi o 51 %, čo poukazuje na to, že aktívne uhlie môže byť účinné v liečbe predávkovania.

Hemodialýza

Aj napriek tomu, že neexistujú žiadne informácie o účinku hemodialýzy v liečbe predávkovania, nie je pravdepodobné, že by hemodialýza bola užitočná v liečbe predávkovania, pretože sa aripiprazol vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné antipsychotiká, ATC kód N05AX12

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že účinnosť aripiprazolu pri schizofrénii a bipolárnej poruche typu I je sprostredkovaná prostredníctvom kombinácie čiastočného agonizmu dopamínových D_2 a sérotonínových $5-HT_{1A}$ receptorov a antagonizmu sérotonínových $5-HT_{2A}$ receptorov. Aripiprazol preukázal antagonistické vlastnosti na zvieracích modeloch dopamínergnej hyperaktivity a agonistické vlastnosti na zvieracích modeloch dopamínergnej hypoaktivity. Aripiprazol preukázal *in vitro* vysokú väzbovú afinitu k dopamínovým D_2 a D_3 , sérotonínovým $5-HT_{1A}$ a $5-HT_{2A}$ receptorom a miernu afinitu k dopamínovým D_4 , sérotonínovým $5-HT_{2C}$ a $5-HT_7$, alfa-1 adrenergným a histamínovým H_1 receptorom. Aripiprazol preukázal miernu afinitu aj k miestu spätného vychytávania sérotonínu a nepreukázal žiadnu afinitu k muskarínovým receptorom. Interakcia s receptormi, ktoré sú iné ako dopamínové a sérotonínové podtypy, môže vysvetľovať niektoré z ďalších klinických účinkov aripiprazolu.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg podané jedenkrát denne zdravým osobám po dobu 2 týždňov vyvolali dávkovo závislú redukciu väzby ^{11}C -raklopridu, ligandu D_2/D_3 receptora, v nc. caudatus a putamen, zistenú pozitronovou emisnou tomografiou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí

Schizofrénia

V troch krátkodobých (4 až 6 týždňových) placebom kontrolovaných skúšaniach zahŕňajúcich 1 228 dospelých schizofrenických pacientov s pozitívnymi alebo negatívnymi symptómami sa aripiprazol spájal so štatisticky významnými väčšími zlepšeniami v psychotických symptómoch v porovnaní s placebom.

Aripiprazol je účinný v udržiavaní klinického zlepšenia počas pokračovacej liečby u dospelých pacientov, u ktorých sa prejavila odpoveď na úvodnú liečbu. V haloperidolom kontrolovanom skúšaní pomer reagujúcich pacientov zachovávajúcich si odpoveď na liek počas 52 týždňov bol podobný v oboch skupinách (aripiprazol 77 % a haloperidol 73 %). Celkový konečný pomer bol signifikantne vyšší u pacientov liečených aripiprazolom (43 %) než u pacientov liečených haloperidolom (30 %). Ako sekundárny koncový ukazovateľ bolo použité aktuálne skóre na hodnotiacej škále zahŕňajúcej PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*, škála pozitívnych a negatívnych symptómov) a Montgomeryho-Asbergovej hodnotiacej škálu depresie (MADRS - *Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale*), ktorá ukazovala signifikantné zlepšenie oproti haloperidolu.

V 26-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní s dospelými stabilizovanými pacientmi s chronickou schizofréniou sa pri aripiprazole zistilo významne väčšie zníženie miery relapsu, 34 % v aripiprazolovej skupine a 57 % u placeba.

Prírastok telesnej hmotnosti

V klinických skúšaniach sa nedokázalo, že by aripiprazol vyvolával klinicky relevantný prírastok hmotnosti. V 26-týždňovom, olanzapínom kontrolovanom, dvojito zaslepenom, medzinárodnom skúšaní schizofrénie, ktorá zahŕňala 314 dospelých pacientov, v ktorej bol primárne sledovaným parametrom prírastok telesnej hmotnosti, malo najmenej 7 %-tný prírastok telesnej hmotnosti od počiatocnej hodnoty (t. j. prírastok najmenej 5,6 kg pri počiatocnej hodnote hmotnosti ~80,5 kg) signifikantne menej pacientov s aripiprazolom (n = 18, alebo 13 % hodnotených pacientov) v porovnaní s olanzapínom (n = 45, alebo 33 % hodnotených pacientov).

Lipidové parametre

V súhrnnej analýze lipidových parametrov s placebom kontrolovaných klinických skúšaní u dospelých, aripiprazol nepreukázal klinicky významné zmeny v hladinách celkového cholesterolu, triglyceridov, lipoproteínu s vysokou hustotou (*High Density Lipoprotein*, HDL) a lipoproteínu s nízkou hustotou (*Low Density Lipoprotein*, LDL).

Prolaktín

Hladiny prolaktínu boli hodnotené vo všetkých skúšaniach všetkých dávok aripiprazolu (n = 28 242). Výskyt hyperprolaktinémie alebo nárast prolaktínu v sére u pacientov liečených aripiprazolom (0,3 %) bol podobný ako výskyt pri podávaní placeba (0,2 %). U pacientov liečených aripiprazolom výskyt nastal v priemere po 42 dňoch a trval v priemere 34 dní.

Výskyt hypoprolaktinémie alebo pokles prolaktínu v sére u pacientov liečených aripiprazolom bol 0,4 % v porovnaní s 0,02 % u pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených aripiprazolom výskyt nastal v priemere po 30 dňoch a trval v priemere 194 dní.

Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I

V dvoch 3-týždňových placebom kontrolovaných monoterapeutických skúšaniach s flexibilným dávkovaním zahŕňajúcich pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I aripiprazol dosiahol lepšiu účinnosť v porovnaní s placebom v redukcii manických symptómov počas 3 týždňov. Tieto skúšania zahŕňali pacientov s psychotickými príznakmi alebo bez nich a s priebehom rýchleho cyklovania alebo bez neho.

V jednom 3-týždňovom placebom kontrolovanom monoterapeutickom skúšaní s fixným dávkovaním zahŕňajúcom pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I aripiprazol nepreukázal lepšiu účinnosť v porovnaní s placebom.

V dvoch 12-týždňových placebom a aktívne kontrolovaných monoterapeutických skúšaniach u pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I s psychotickými príznakmi alebo bez nich aripiprazol dosiahol lepšiu účinnosť v porovnaní s placebom v 3. týždni a udržiavací účinok porovnateľný s lítium alebo haloperidolom v 12. týždni. Aripiprazol taktiež dosiahol porovnateľný pomer pacientov so symptomatickou remisiou mánie ako lítium alebo haloperidol v 12. týždni.

V 6-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní zahŕňajúcom pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I s psychotickými príznakmi alebo bez nich, ktorí čiastočne neodpovedali na monoterapiu lítium alebo valproátom počas 2. týždňov pri terapeutických sérových hladinách, pridanie aripiprazolu ako adjuvantnej terapie malo za následok lepšiu účinnosť v znížení manických symptómov ako monoterapia lítium alebo valproátom.

V 26-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní nasledovanom 74-týždňovým rozšírením skúšania u manických pacientov, ktorí dosiahli remisiu pri aripiprazole počas stabilizačnej fázy pred randomizáciou, aripiprazol dosiahol lepšiu účinnosť ako placebo v prevencii bipolárnej rekurencie, najmä v prevencii rekurencie mánie, ale nedosiahol lepšiu účinnosť ako placebo v prevencii rekurencie depresie.

V 52-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov so súčasnou manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu (*Young Mania Rating Scale* [Y-MRS] a MADRS s celkovým skóre ≤ 12) pri aripiprazole (10 mg/deň až 30 mg/deň) pridávanom k lítium alebo valproátu počas 12. po sebe nasledujúcich týždňoch, preukázal pridávaný aripiprazol lepšiu účinnosť ako placebo so 46 %-tným znížením rizika (hazard ratio: 0,54) v prevencii bipolárnej rekurencie a so 65 %-tným znížením rizika (hazard ratio: 0,35) v prevencii rekurencie mánie v porovnaní s pridávaným placebom, ale nedosiahol lepšiu účinnosť ako placebo v prevencii rekurencie depresie. Pridávaný aripiprazol preukázal lepšiu účinnosť ako placebo podľa sekundárnej analýzy výsledkov pomocou škály celkového klinického dojmu – verzia pre bipolárnu poruchu (*Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) na posúdenie závažnosti ochorenia (mánie). V tomto skúšaní boli pacienti zaradení skúšajúcimi do dvoch skupín buď do otvorenej s lítium alebo do monoterapie s valproátom na zistenie čiastočnej rezistencie. Pacienti boli stabilizovaní počas najmenej 12. po sebe nasledujúcich týždňov kombináciou aripiprazolu a rovnakého stabilizátora nálady. Stabilizovaní pacienti boli následne randomizovaní na pokračujúcu liečbu rovnakým stabilizátorom nálady s dvojito zaslepeným podávaním aripiprazolu alebo placeba. Štyri podskupiny so stabilizátorom nálady boli hodnotené v randomizačnej fáze: aripiprazol + lítium; aripiprazol + valproát; placebo + lítium; placebo + valproát. Miera rekurencie akejkol'vek epizódy nálady v ramene s adjuvantnou liečbou podľa Kaplana-Meiera bola 16 % pre aripiprazol + lítium a 18 % pre aripiprazol + valproát oproti 45 % pre placebo + lítium a 19 % pre placebo + valproát.

Pediatrická populácia

Schizofrénia u dospelých

V 6-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní zahŕňajúcom 302 dospelých pacientov (vo veku 13 až 17 rokov) so schizofréniou s pozitívnymi alebo negatívnymi symptómami sa aripiprazol spájal so štatisticky významnejším zlepšením psychotických symptómov v porovnaní s placebom. Pri subanalýze dospelých pacientov vo veku medzi 15. až 17. rokom, ktorí predstavujú 74 % celkovej zaradenej populácie, sa zachovanie účinku pozorovalo počas 26-týždňového otvoreného predĺženého skúšania.

V 60- až 89-týždňovom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých účastníkov (n = 146, vek 13 až 17 rokov) trpiacich schizofréniou bol prítomný štatisticky významný rozdiel v rýchlosti relapsu psychotických príznakov medzi skupinou liečenou aripiprazolom (19,39 %) a skupinou, ktorej bolo podávané placebo (37,50 %). Odhadovaný pomer

rizika (*Hazard ratio*, HR) bol 0,461 (95 % interval spoľahlivosti, 0,242 až 0,879) v celej populácii. V analýze podskupín bol odhadovaný pomer rizika 0,495 u účastníkov vo veku 13 až 14 rokov v porovnaní s 0,454 u účastníkov vo veku 15 až 17 rokov. Odhadovaný pomer rizika v skupine mladších pacientov (13 až 14 rokov) však nebol presný, pretože odzrkadľoval nízky počet účastníkov v tejto skupine (aripiprazol, n = 29, placebo, n = 12) a interval spoľahlivosti pre tento odhad (v rozsahu 0,151 až 1,628) neumožnil vykonať závery ohľadne prítomnosti účinku liečby. Avšak, 95 % interval spoľahlivosti pre pomer rizika (HR) v podskupine starších pacientov (aripiprazol, n = 69, placebo, n = 36) bol v rozsahu 0,242 až 0,879, čo umožňovalo vykonať záver týkajúci sa účinku liečby u starších pacientov.

Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I u detí a dospelých

Aripiprazol sa skúmal v 30-týždňovom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, do ktorého bolo zaradených 296 detí a dospelých (vo veku 10 až 17 rokov), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) pre bipolárnu poruchu typu I s manickými alebo zmiešanými epizódami s psychotickými znakmi alebo bez nich a mali na začiatku štúdie skóre Y-MRS ≥ 20 . Medzi pacientmi zaradenými do analýzy primárnej účinnosti malo 139 pacientov súčasne diagnostikovanú komorbiditu ADHD.

Aripiprazol preukázal superioritu voči placebo v zmene celkového skóre Y-MRS medzi východiskovým stavom a 4. týždňom a 12. týždňom. V následnej (post-hoc) analýze bolo zlepšenie voči placebo výraznejšie u pacientov so spojenou komorbiditou ADHD v porovnaní so skupinou bez ADHD, kde sa nezistil žiaden rozdiel voči placebo. Prevencia rekurencie nie je dokázaná.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami súvisiacimi s liečbou (*Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE) u pacientov, ktorí užívali 30 mg, boli extrapyramídové poruchy (28,3 %), somnolencia (27,3 %), bolesť hlavy (23,2 %) a nauzea (14,1 %). Priemerný nárast telesnej hmotnosti v 30-týždňovom intervale liečby bol 2,9 kg v porovnaní s 0,98 kg u pacientov užívajúcich placebo.

Podráždenosť spojená s autistickou poruchou u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2)

Aripiprazol sa skúmal u pacientov vo veku 6 až 17 rokov v dvoch 8-týždňových placebom kontrolovaných klinických skúšaní [jedna variabilná dávka (2 mg/deň až 15 mg/deň) a jedna fixná dávka (5 mg/deň, 10 mg/deň alebo 15 mg/deň)] a v jednom 52-týždňovom otvorenom klinickom skúšaní. Dávkovanie v týchto klinických skúšaní sa začalo 2 mg/deň, zvýšilo sa na 5 mg/deň po jednom týždni a v týždenných prírastkoch sa zvyšovalo o 5 mg/deň až na cieľovú dávku. Viac ako 75 % pacientov malo vek menej než 13 rokov. Aripiprazol preukázal štatisticky významnú superioritu v účinnosti v porovnaní s placebo v podškále podráždenosti v škále problémového správania (*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*). Klinický význam tohto zistenia však nie je stanovený. Bezpečnostný profil zahŕňal zvýšenie telesnej hmotnosti a zmeny hladín prolaktínu. Trvanie dlhodobého skúšania bezpečnosti bolo obmedzené na 52 týždňov. V súhrne klinických skúšaní s aripiprazolom bol výskyt nízkych hladín sérového prolaktínu u dievčat (< 3 ng/ml) 27/46 (58,7 %) a u chlapcov (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). V placebom kontrolovaných klinických skúšaní bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 0,4 kg pri placebe a 1,6 kg pri liečbe aripiprazolom.

Aripiprazol sa skúmal aj v placebom kontrolovanom, dlhodobo udržiavanom klinickom skúšaní. Po 13. až 26. týždňoch stabilizácie aripiprazolom (2 mg/deň až 15 mg/deň) pacienti so stabilizovanou odpoveďou pokračovali v liečbe aripiprazolom alebo ho mali nahradený placebo na ďalších 16 týždňov. Podľa Kaplana-Meiera bol pomer relapsov v 16. týždni 35 % pri aripiprazole a 52 % pri placebe; pomer rizika relapsov v priebehu 16 týždňov (aripiprazol/placebo) bol 0,57 (štatisticky nevýznamný rozdiel). Priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas stabilizačnej fázy (až do 26. týždňa) bol pri aripiprazole 3,2 kg a v druhej fáze (16 týždňov) klinického skúšania sa pozoroval ďalší priemerný prírastok o 2,2 kg pri aripiprazole v porovnaní s 0,6 kg pri placebe. Extrapyramídové symptómy sa hlásili najmä počas stabilizačnej fázy u 17 % pacientov, s tremorom predstavujúcim 6,5 %.

Tiky súvisiace s Tourettovým syndrómom u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2)

Účinnosť aripiprazolu bola skúmaná u pediatrických osôb trpiacich Tourettovým syndrómom

(aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom 8-týždňovom skúšaní s použitím dizajnu liečenej skupiny s fixnou dávkou na základe telesnej hmotnosti v rozsahu 5 mg/deň až 20 mg/deň a so začiatkovou dávkou 2 mg. Pacienti boli vo veku 7 až 17 rokov a dosahovali základnú hodnotu priemerného skóre 30 z celkového skóre tikov podľa Yaleovej celkovej škály závažnosti tikov (*Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale*, TTS-YGTSS). Aripiprazol preukázal zlepšenie vo forme zmeny TTS-YGTSS zo základnej hodnoty do 8. týždňa na hodnotu 13,35 v skupine s nízkou dávkou (5 mg alebo 10 mg) a hodnotu 16,94 v skupine s vysokou dávkou (10 mg alebo 20 mg) v porovnaní so zlepšením na hodnotu 7,09 v skupine užívajúcej placebo.

Účinnosť aripiprazolu u pediatrických osôb s Tourettovým syndrómom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) bola hodnotená aj pri flexibilnom rozsahu dávky od 2 mg/deň do 20 mg/deň a pri začiatkovej dávke 2 mg v 10-týždňovom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní vykonanom v Južnej Kórei. Pacienti boli vo veku 6 až 18 rokov a dosahovali základnú hodnotu priemerného skóre 29 podľa TTS-YGTSS. Skupina, ktorá užívala aripiprazol, preukázala zlepšenie hodnoty TTS-YGTSS na hodnotu 14,97 zo základnej hodnoty do 10. týždňa v porovnaní so zlepšením na hodnotu 9,62 v skupine užívajúcej placebo.

V obidvoch krátkodobých skúšaní nebol stanovený klinický význam zistení účinnosti pri posúdení miery účinku liečby v porovnaní s vysokým účinkom placebo a nejasnými účinkami týkajúcimi sa psychosociálneho fungovania. Nie sú dostupné žiadne dlhodobé údaje týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti aripiprazolu pri tejto fluktuáčnej poruche.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim aripiprazol v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe schizofrénie a pri liečbe bipolárnej afektívnej poruchy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Aripiprazol sa dobre vstrebáva a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do 3 až 5 hodín po podaní dávky. Aripiprazol podlieha minimálnemu pre-systémovému metabolizmu. Absolútna biologická dostupnosť tabletovej liekovej formy je 87 %. Jedlo s vysokým obsahom tuku nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku aripiprazolu.

Distribúcia

Aripiprazol je v značnej miere distribuovaný do celého tela so zdanlivým distribučným objemom 4,9 l/kg, čo poukazuje na rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu. Pri terapeutických koncentráciách je väzba aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu na proteíny v sére viac než 99 % s väzbou hlavne na albumín.

Biotransformácia

Aripiprazol sa v rozsiahlej miere metabolizuje v pečeni hlavne tromi biotransformačnými cestami: dehydrogenáciou, hydroxyláciou a N-dealkyláciou. Na základe *in vitro* štúdií sú enzýmy CYP3A4 a CYP2D6 zodpovedné za dehydrogenáciu a hydroxyláciu aripiprazolu a N-dealkylácia je katalyzovaná enzýmom CYP3A4. Aripiprazol tvorí hlavný podiel lieku v systémovom obehu. V rovnovážnom stave predstavuje aktívny metabolit, dehydro-aripiprazol, asi 40 % AUC aripiprazolu v plazme.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie aripiprazolu je približne 75 hodín u rýchlych metabolizátorov CYP2D6 a približne 146 hodín u pomalých metabolizátorov CYP2D6.

Celkový telesný klírens aripiprazolu je 0,7 ml/min/kg a je predovšetkým hepatálny.

Po jednotlivjej perorálnej dávke aripiprazolu značeného [¹⁴C] bolo približne 27 % podanej

rádioaktívnej látky zistenej v moči a približne 60 % v stolici. Menej ako 1 % nezmeneného aripiprazolu sa vylúčilo močom a približne 18 % sa vylúčilo v nezmenenej forme stolicou.

Perorálny roztok

Aripiprazol sa dobre absorbuje, ak sa podáva perorálne ako roztok. Pri rovnakých dávkach bola maximálna plazmatická koncentrácia aripiprazolu (C_{max}) z roztoku trochu vyššia, ale systémová expozícia (AUC) bola porovnateľná s tabletami. V štúdií relatívnej biologickej dostupnosti porovnávajúcej farmakokinetiku 30 mg aripiprazolu ako perorálneho roztoku s 30 mg tabletami aripiprazolu u zdravých osôb, bola hodnota pomeru roztoku a tabliet v geometrickom priemere C_{max} 122 % ($n = 30$). Farmakokinetika jednotlivcej dávky aripiprazolu bola lineárna a dávkovo úmerná.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Pediatrická populácia

Farmakokinetika aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov bola podobná ako u dospelých po korekcii rozdielov v telesnej hmotnosti.

Starší pacienti

Neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetike aripiprazolu medzi zdravými staršími a mladšími dospelými osobami a vo farmakokinetickej populačnej analýze u schizofrenických pacientov sa nezistil ani žiadny vplyv veku.

Pohlavie

Neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetike aripiprazolu medzi zdravými osobami mužského a ženského pohlavia a vo farmakokinetickej populačnej analýze u schizofrenických pacientov sa nezistil ani žiadny vplyv pohlavia.

Fajčenie

Farmakokinetické hodnotenie populácie neodhalilo žiadne klinicky podstatné účinky súvisiace s fajčením na farmakokinetiku aripiprazolu.

Rasa

Farmakokinetické hodnotenie populácie nepreukázalo výskyt žiadnych rozdielov spojených s rasou vo farmakokinetických vlastnostiach aripiprazolu.

Porucha funkcie obličiek

Zistilo sa, že farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu sú u pacientov s ťažkým ochorením obličiek podobné ako u mladých zdravých osôb.

Porucha funkcie pečene

Klinické skúšanie jednorazovej dávky u osôb s rôznymi stupňami cirhózy pečene (Childov-Pughov stupeň A, B a C) neodhalilo významný vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu, ale do skúšania boli zaradení iba 3 pacienti s cirhózou pečene triedy C, čo je nedostatočné na vyvodenie záverov o ich metabolickej kapacite.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Toxikologicky významné účinky sa pozorovali iba pri dávkach alebo expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna dávka alebo expozícia u ľudí, čo poukazuje na to, že tieto účinky boli obmedzené alebo nemali význam pre klinické použitie. Tieto účinky zahŕňali: dávkovo závislú adrenokortikálnu toxicitu (kumulácia pigmentu lipofuscínu a/alebo strata parenchymatických buniek) u potkanov po 104 týždňoch pri dávke od 20 mg/kg/deň do 60 mg/kg/deň (3 až 10-násobok priemernej hodnoty AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí) a zvýšené

adrenokortikálne karcinómy a kombinované adrenokortikálne adenómy/karcinómy u samíc potkanov pri dávke 60 mg/kg/deň (10-násobok priemernej hodnoty AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí). Najvyššia nekarzinogénna expozícia u samíc potkanov bola 7-násobne vyššia ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke.

Ďalším zistením bola cholelitiáza ako dôsledok precipitácie sulfátových konjugátov hydroxymetabolitov aripiprazolu v žlči opíc po opakovanom perorálnom podaní dávky od 25 mg/kg/deň do 125 mg/kg/deň (1 až 3-násobok priemernej hodnoty AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke alebo 16 až 81-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí stanovenej v mg/m²). Koncentrácie sulfátových konjugátov hydroxy-aripiprazolu v ľudskej žlči pri najvyššej navrhovanej dávke 30 mg denne však neboli vyššie ako 6 % koncentrácií v žlči zistených u opíc v 39-týždňovej štúdiu a boli značne pod (6 %) limitmi ich rozpustnosti *in vitro*.

Profil toxicity aripiprazolu v štúdiách s opakovanou dávkou u mláďat potkanov a psov bol porovnateľný s tým, ktorý bol pozorovaný u dospelých zvierat a nevyskytol sa žiadny prejav neurotoxicity ani nežiaducich reakcií na vývin.

Na základe výsledkov kompletného rozsahu štandardných testov genotoxicity sa aripiprazol nepokladá za genotoxický. Aripiprazol v reprodukčných štúdiách toxicity nepoškodil fertilitu. Vývinová toxicita, zahŕňajúca na dávke závislú oneskorenú osifikáciu plodu a možné teratogénne účinky, bola pozorovaná u potkanov pri dávkach vedúcich k subterapeutickej expozícii (odvodené od AUC) a u králikov pri dávkach vedúcich k expozícii 3 a 11-násobku priemernej hodnoty AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke u ľudí. Zistilo sa, že dávky podobné tým, ktoré vyvolali vývinovú toxicitu, boli toxické aj pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol (E1520)
makrogol 4000
kyselina fosforečná
hypromelóza 2910
erytritol (E968)
sacharóza (E955)
benzoát sodný (E211)
edetát disodný
N&A hroznová aróma 26436: aromatické zložky a propylénglykol (E1520)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Perorálny roztok sa nesmie riediť s inými tekutinami alebo miešať s akýmkoľvek jedlom pred podaním.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú sa v chladničke ani v mrazničke.
Liek sa musí uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z jantárového skla obsahujúca 150 ml perorálneho roztoku uzatvorená bielym polyetylénovým HD/polypropylénovým skrutkovacím uzáverom bezpečným pred deťmi s bielym polyetylénovým adaptérom (zátkou).

Každá škatuľka obsahuje fľašu s odmerným pohárom a injekčnou striekačkou. Telo injekčnej striekačky je vyrobené z PP živice a piest je vyrobený z HDPE.

Striekačka je odstupňovaná na dávkovanie 0,5 ml a 1 ml a potom po 0,5 ml až do 5 ml.

Odmerný pohár je vyrobený z polypropylénu a je odstupňovaný na dávkovanie 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml, 25 ml a maximálny objem 30 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

68/0264/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023