

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Explemed Rapid 5 mg
Explemed Rapid 10 mg
Explemed Rapid 15 mg
Explemed Rapid 30 mg
orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Explemed Rapid 5 mg orodispergovateľné tablety

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 5 mg aripiprazolu.

Explemed Rapid 10 mg orodispergovateľné tablety

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg aripiprazolu.

Explemed Rapid 15 mg orodispergovateľné tablety

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 15 mg aripiprazolu.

Explemed Rapid 30 mg orodispergovateľné tablety

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 30 mg aripiprazolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Explemed Rapid 5 mg orodispergovateľné tablety: Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 5 mg fruktózy.

Explemed Rapid 10 mg orodispergovateľné tablety: Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg fruktózy.

Explemed Rapid 15 mg orodispergovateľné tablety: Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 15 mg fruktózy.

Explemed Rapid 30 mg orodispergovateľné tablety: Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 30 mg fruktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta

Explemed Rapid 5 mg orodispergovateľné tablety

Biele alebo takmer biele homogénne alebo mierne bodkované okrúhle ploché tablety s ostrými hranami bez zápachu alebo takmer bez zápachu s označením „E“ na oboch stranách. Priemer tablety je 5,5 mm.

Explemed Rapid 10 mg orodispergovateľné tablety

Biele alebo takmer biele homogénne alebo mierne bodkované okrúhle ploché tablety s ostrými hranami bez zápachu alebo takmer bez zápachu s označením „E“ a kódom „565“ na jednej strane a bez kódu na druhej strane. Priemer tablety je 8 mm.

Explemed Rapid 15 mg orodispergovateľné tablety

Biele alebo takmer biele homogénne alebo mierne bodkované okrúhle ploché tablety s ostrými hranami bez zápachu alebo takmer bez zápachu s označením „E“ a kódom „566“ na jednej strane a bez kódu na druhej strane. Priemer tablety je 9 mm.

Explemed Rapid 30 mg orodispergovateľné tablety

Biele alebo takmer biele homogénne alebo mierne bodkované okrúhle ploché tablety s ostrými hranami bez zápachu alebo takmer bez zápachu s označením „E“ a kódom „567“ na jednej strane a bez kódu na druhej strane. Priemer tablety je 12 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Explemed Rapid je indikovaný na liečbu schizofrénie u dospelých a dospievajúcich vo veku od 15 rokov a starších.

Explemed Rapid 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).

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Schizofrénia: odporúčaná počiatočná dávka Explemedu Rapid je 10 mg/deň alebo 15 mg/deň s udržiavacou dávkou 15 mg/deň podávaná v dávkovacej schéme jedenkrát denne bez ohľadu na príjem potravy.

Explemed Rapid je účinný v rozsahu dávky od 10 mg/deň do 30 mg/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 počiatočná dávka Explemedu Rapid je 15 mg podávaná raz denne bez ohľadu na jedlo v monoterapii alebo kombinovanej terapii (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 terapii sa má pokračovať v liečbe v rovnakej dávke. Úprava dennej dávky vrátane zníženia dávky sa má zväziť na základe klinického stavu.

Pediatrická populácia

Schizofrénia u dospievajúcich vo veku od 15 rokov a starších: odporúčaná dávka Explemedu Rapid je 10 mg/deň podávaná podľa dávkovacej schémy raz denne, bez ohľadu na príjem potravy. Liečba má začať s dávkou 2 mg (keďže na tento účel nie je možné použiť Explemed Rapid orodispergovateľné tablety, má sa použiť perorálny roztok obsahujúci aripiprazol) prvé 2 dni, titrovanou na 5 mg ďalšie 2 dni, až do dosiahnutia odporúčanej dennej dávky 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).

Explemed Rapid je účinný v dávkovom rozsahu od 10 mg/deň do 30 mg/deň. Zvýšená účinnosť vyššími dávkami ako je denná dávka 10 mg, nebola dokázaná, hoci jednotliví pacienti môžu mať úžitok z vyššej dávky.

Explemed Rapid nie je doporučený 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 dospelých vo veku 13 rokov a starších: odporúčaná dávka Explemedu Rapid je 10 mg/deň podávaná podľa dávkovacej schémy raz denne, bez ohľadu na príjem potravy. Liečba sa má začať s dávkou 2 mg (keďže na tento účel nie je možné použiť Explemed Rapid orodispergovateľné tablety, má sa použiť perorálny roztok obsahujúci aripiprazol) prvé 2 dni, titrovanou na 5 mg ďalšie 2 dni, aby sa dosiahla odporúčaná denná dávka 10 mg.

Dĺžka liečby má byť čo najkratšia potrebná na kontrolu príznakov a nesmie prekročiť 12 týždňov. Lepšia účinnosť pri vyšších dávkach ako 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 príznakmi, somnolenciou, únavou a prírastkom telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Dávky vyššie ako 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 príhod spojené s užívaním aripiprazolu. Preto sa Explemed Rapid 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 dospelých 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 dospelých 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.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Odporúčania u pacientov so závažnou 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 so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Starší ľudia

Bezpečnosť a účinnosť Explemedu Rapid v liečbe schizofrénie alebo manických epizód u bipolárnej poruchy typu I u pacientov vo veku 65 rokov a starších nebola stanovená. Vzhľadom na väčšiu citlivosť v tejto časti populácie sa má zvážiť nižšia počiatočná 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. Keď sa inhibítory CYP3A4 alebo CYP2D6 vysadia z kombinovanej liečby má sa dávka aripiprazolu zvýšiť (pozri časť 4.5).

V prípade súbežného podávania silných induktorov CYP3A4 s aripiprazolom sa dávka aripiprazolu má zvýšiť. Keď sa induktor CYP3A4 vysadí z kombinovanej liečby má sa dávka aripiprazolu znížiť na odporúčanú dávku (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Orodispergovateľná tableta sa má dať do úst na jazyk, kde sa rýchlo rozpustí v slinách. Môže sa užiť s tekutinou alebo bez nej. Odstránenie neporušenej orodispergovateľnej tablety z úst je obtiažne. Orodispergovateľná tableta je krehká, a preto sa musí vziať okamžite po otvorení blistra. Alebo sa tableta rozpustí vo vode a vytvorená suspenzia sa vypije. Orodispergovateľné tablety sa môžu používať ako náhrada tabliet Explemed u pacientov, ktorí majú problém prehltnúť tablety Explemed (pozri tiež 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.

Samovražda

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, srdcové zlyhania alebo abnormality vedenia), cerebrovaskulárnou chorobou, podmienkami, ktoré môžu mať vplyv na pacientov s predispozíciou na hypertenziu (dehydratácia, hypovolémia a liečba antihypertenzívnymi liekmi) alebo hypertenziou zahŕňajúcou akcelerovanú alebo malígnu.

Prípady venóznej tromboembólie (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 štúdiách s aripiprazolom bola incidencia predĺženia QT intervalu porovnateľná s placebom. Aripiprazol sa má opatrne používať u pacientov s rodinnou anamnézou predĺženia QT (pozri časť 4.8).

Tardívna dyskinéza

V jednoročných alebo v kratších klinických skúšaníach boli počas liečby aripiprazolom menej často hlásené 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 postupom času zhoršovať, alebo môžu vzniknúť dokonca aj po prerušení liečby.

Iné extrapyramídové príznaky

V klinických skúšaníach s deťmi a dospelými s aripiprazolom sa pozorovala akatázia a parkinsonizmus. Ak sa objavia prejavy a príznaky iných extrapyramídových príznakov u pacienta užívajúceho aripiprazol má sa zväziť zníženie dávky a starostlivý klinický monitoring.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je potenciálne fatálny komplex príznakov 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 dôkazy o nestabilite 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 nie nevyhnutne spojená s NMS. Ak u pacienta 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.

Záchvat

V klinických skúšaníach boli počas liečby aripiprazolom hlásené menej časté prípady záchvatov. Aripiprazol sa preto má podávať s opatnosťou u pacientov, ktorí majú epilepsiu 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 štúdiách (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 sú rôzne, väčšina z nich sa zdá byť pôvodcom buď kardiovaskulárna (napr. srdcové zlyhanie, náhla smrť) alebo infekčná (napr. pneumónia) (pozri časť 4.8).

Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie

V tých istých štúdiách boli u pacientov hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie (napr. mŕtvica, prechodný ischemický záchvat) zahŕňajúce smrť (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 % placebom liečených pacientov v týchto štúdiách. Tento rozdiel nebol štatisticky významný. Avšak v jednej z týchto štúdií, v štúdiu s fixovanou dávkou, bol významný vzťah reakcie na dávku pre cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie u pacientov liečených aripiprazolom (pozri časť 4.8).

Aripiprazol nie je indikovaný 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 majú vplyv u pacientov s predispozíciou na vážne komplikácie, patrí obezita a rodinná anamnéza diabetu. V klinických štúdiách aripiprazolu neboli významné rozdiely v stupni výskytu s hyperglykémiou súvisiacimi nežiaducimi reakciami (zahŕňajúcimi diabetes) alebo v abnormálnych laboratórnych hodnotách v porovnaní s placebom. Priame porovnania presných odhadov rizika s hyperglykémiou súvisiacimi nežiaducimi reakciami u pacientov liečených aripiprazolom a inými atypickými antipsychotikami nie sú dostupné. Pacienti liečení inými antipsychotikami zahŕňajúcimi aripiprazol majú byť sledovaní na prejavy a príznaky hyperglykémie (ako je polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetes mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus majú byť pravidelne monitorovaní na zhoršenie glukózovej kontroly (pozri časť 4.8).

Hypersenzitivita

Hypersenzitívne reakcie charakterizované alergickými príznakmi sa môžu vyskytnúť po 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 sa zistí, je to zvyčajne u pacientov s významnými rizikovými faktormi, ako je diabetes, porucha štítnej žľazy alebo adenóm hypofýzy v anamnéze. V klinických skúšaníach sa nepreukázalo, že aripiprazol spôsobuje klinicky významné zvýšenie telesnej hmotnosti u dospelých (pozri časť 5.1). V klinických skúšaníach s dospievajúcimi pacientmi s bipolárnou mániou sa preukázalo, že sa aripiprazol po 4 týždňoch liečby spájal s nárastom telesnej hmotnosti. U dospievajúcich 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 sú spojené s použitím antipsychotickej liečby 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 tomuto nutkaniu nedokážu odolať počas užívania aripiprazolu. Ďalšie hlásenia nutkania zahŕňajú: zvýšenú sexuálnu túžbu, kompulzívne nakupovanie, prejedanie sa alebo kompulzívne jedenie a ďalšie impulzívne a kompulzívne správania. Je dôležité, aby sa predpisujúci lekár spýtal pacientov alebo ich ošetrovateľov konkrétne na rozvoj nového alebo zvýšeného nutkania k hráčstvu, sexuálnej túžbe, kompulzívneho nakupovania, prejedania sa alebo kompulzívneho jedenia, či iných nutkaní počas užívania aripiprazolu. Majte na pamäti, že príznaky kontroly impulzov môžu súvisieť s existujúcim ochorením, v niektorých prípadoch však bolo hlásené, že nutkania prestali po znížení dávky alebo po prerušení užívania liekov. Ak nie sú poruchy kontroly impulzov rozpoznané, môžu viesť k ujme 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 (ADHD)

Napriek vysokej frekvencii komorbidity bipolárnej poruchy typu I a ADHD sú dostupné veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti o súbežnom používaní aripiprazolu a stimulantov; 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 pacienti s ochoreniami oslabujúcimi organizmus), je potrebné postupovať opatrne a zvážiť nižšiu začiatocnú dávku (pozri časť 4.2).

Fruktóza

Explemed Rapid orodispergovateľné tablety obsahujú fruktózu. Musí sa zvážiť prídavný účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich fruktózu (alebo sorbitol) a príjem fruktózy (alebo sorbitolu) v strave.

Fruktóza môže poškodiť zuby.

4.5 Liekové a iné interakcie

V dôsledku antagonizmu alfa 1-adrenergých receptorov môže aripiprazol zvyšovať účinok niektorých antihypertenzných liekov.

Vzhľadom na primárne účinky aripiprazolu na 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 QT predĺženie alebo elektrolytovú nerovnováhu.

Potenciál iných liekov pre ovplyvnenie aripiprazolu

Blokátor tvorby žalúdočnej kyseliny, H₂ antagonist a famotidín, znižuje rýchlosť absorpcie aripiprazolu, ale tento účinok sa nepokladá za klinicky relevantný.

Aripiprazol je metabolizovaný mnohopočetnými 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 jedincami zvýšil silný inhibítor CYP2D6 (chinidín) hodnoty AUC 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 súbežne 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 jedincami 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 metabolizérov CYP2D6 môže súbežné použitie silných inhibítorov CYP3A4 viesť k vyšším plazmatickým koncentráciám aripiprazolu oproti tým, ktoré sú u rýchlych metabolizérov CYP2D6. Pokiaľ sa uvažuje o súbežnom podávaní ketokonazolu alebo iných silných inhibítorov CYP3A4 s aripiprazolom, možný úžitok pre pacienta musí prevažovať nad potenciálnymi rizikami. V prípade súbežného 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 vysadení inhibítora CYP2D6 alebo CYP3A4 sa dávka aripiprazolu má zvýšiť na úroveň pred zahájením sprievodnej terapie.

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 súbežnom 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 súbežnom 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 súbežne 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 vysadení silných induktorov CYP3A4 sa má dávka aripiprazolu znížiť na odporúčanú dávku.

Valproát a lítium

Pri súbežnom podávaní aripiprazolu buď 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 pre ovplyvnenie iných liekov

V klinických štúdiách 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 dehydro-aripiprazol 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 symptómy tohto stavu sa môžu objaviť najmä v prípadoch súbežného používania s inými sérotonergickými liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (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 nevyklúčili možnosť vývojovej toxicity (pozri časť 5.3). Pacientkam sa musí odporučiť, aby svojmu lekárovi oznámili, že sú gravidné alebo ak počas liečby aripiprazolom graviditu plánujú. Vzhľadom na nedostatočné informácie o bezpečnosti u ľudí a obavy vyvolané 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 vysadenia lieku, 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 materského mlieka u ľudí. 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 možného účinku 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 štúdiách boli akatázia a nauzea, ktoré sa objavili u viac ako 3 % pacientov liečených perorálne podávaným aripiprazolom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Výskyt nežiaducich účinkov lieku (ADR, z angl. 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 na trh.

Všetky nežiaduce reakcie 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 (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). Pri každej frekvencii výskytu sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

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

	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia Neutropénia Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému			Alergická reakcia (napr. anafylaktická reakcia, angioedém vrátane napuchnutého jazyka, edému jazyka, edému tváre, alergického 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 predstavy, dokončená samovražda (pozri časť 4.4) Patologické hráčstvo Poruchy kontroly impulzov Prejedanie sa Kompulzívne nakupovanie Poriománia Agresia Agitovanosť Nervozita
Poruchy nervového systému	Akatázia Extrapiramídová porucha Tremor Bolesť hlavy Sedácia Somnolencia	Tardívna dyskinéza Dystónia Syndróm nepokojných nôh	Neuroleptický malígný syndróm (NMS) Záchvat typu grand mal Sérotonínový syndróm

	Závrat		Poruchy reči
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Diplopia Fotofóbia	Okulogyrická kríza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia	Náhla nevysvetliteľná smrť <i>Torsades de pointes</i> Ventrikulárne arytmie Zástava srdca Bradykardia
Poruchy ciev		Ortostatická hypotenzia	Venózna tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a trombózy hlbokých žíl) Hypertenzia Synkopa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Štikútanie	Aspiračná pneumónia Laryngospazmus Orofaryngeálny spazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha Dyspepsia Nauzea Hypersekrecia slín Vracanie		Pankreatitída Dysfágia Hnačka Abdominálne ťažkosti Žalúdočné ťažkosti
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zlyhanie pečene Hepatitída Žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka Fotosenzitívna reakcia Alopécia Hyperhidróza Reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
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			Syndróm z vysadenia lieku novorodencov (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

Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Zníženie telesnej hmotnosti Prírastok telesnej hmotnosti Zvýšenie alanínamino-transferázy Zvýšenie aspartátamino-transferázy Zvýšenie gamaglutamyl-transferázy Zvýšenie alkalickéj fosfatázy Predĺženie QT intervalu Zvýšenie glukózy v krvi Zvýšenie glykozylovaného hemoglobínu Kolísanie glukózy v krvi Zvýšenie kreatínfosfokinázy
---	--	--	--

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Dospelí

Extrapyramídové príznaky (EPS)

Schizofrénia: v dlhodobom 52 týždňov trvajúcim kontrolovanom skúšaní mali pacienti liečení aripiprazolom celkovo nižšiu incidenciu (25,8 %) EPS zahŕňajúcich parkinsonizmus, akatíziu, dystóniu a dyskinezu v porovnaní s pacientmi liečenými haloperidolom (57,3 %). V dlhodobom 26 týždňov trvajúcim placebom kontrolovanom skúšaní bola 19 % incidencia EPS u pacientov liečených aripiprazolom a 13,1 % u pacientov liečených placebom. V inom dlhodobom 26 týždňov trvajúcim kontrolovanom skúšaní bola 14,8 % incidencia EPS u pacientov liečených aripiprazolom a 15,1 % 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 bola u pacientov liečených aripiprazolom incidencia EPS 18,2 % a u pacientov liečených placebom 15,7 %.

Akatízia

V placebom kontrolovaných skúšaniach bola u bipolárnych pacientov liečených aripiprazolom incidencia akatízie 12,1 % a u pacientov liečených placebom 3,2 %. U pacientov so schizofréniou liečených aripiprazolom bola incidencia akatízie 6,2 % a u pacientov liečených placebom 3,0 %.

Dystónia

Skupinový efekt: príznaky dystónie, predĺžené abnormálne kontrakcie svalových skupín, sa môžu objaviť u citlivých jedincov počas prvých niekoľkých dní liečby. Dystonické príznaky zahŕňajú: spazmus krčných svalov, niekedy rozvíjajúci sa do uzavretia hrdla, ťažkosti s prehĺtaním, ťažkosti s dýchaním, a/alebo vystúpením jazyka. Aj keď sa tieto príznaky môžu objaviť pri nízkych dávkach, častejšie a s väčšou závažnosťou sa vyskytujú 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 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), neodhalili 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 liečených placebom.

Pediatriká populácia

Dospievajúci so schizofréniou vo veku 15 rokov a starší

V krátkodobej placebom kontrolovanej klinickej štúdií zahŕňajúcej 302 dospievajúcich (od 13 až 17 rokov) so schizofréniou, frekvencia a typ nežiaducich reakcií boli podobné tým ako u dospelých, okrem nasledovných reakcií, ktoré boli hlásené častejšie u dospievajúcich užívajúcich aripiprazol ako u dospelých užívajúcich aripiprazol (a častejšie ako placebo):

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 rozšírenej štúdií bol podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v krátkodobej, placebom kontrolovanej štúdií.

Bezpečnostný profil dlhodobej dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej štúdií bol taktiež podobný, okrem nasledovných reakcií, ktoré boli hlásené častejšie ako u pediatrických pacientov užívajúcich placebo: pokles telesnej hmotnosti, zvýšenie hladiny inzulínu v krvi, arytmia a leukopénia boli hlásené často ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

V súhrne populácie dospievajúcich so schizofréniou (od 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 štúdiách u dospievajúcich (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 nasledovných reakcií: veľmi časté ($\geq 1/10$) somnolencia (23,0 %), extrapyramídová porucha (18,4 %), akatízia (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.

Nasledovné nežiaduce reakcie mali pravdepodobný vzťah s odpoveďou na dávku; extrapyramídová porucha (incidencia bola pri 10 mg: 9,1 %; pri 30 mg: 28,8 % a pri placebe: 1,7 %); a akatízia (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 po aripiprazole boli 2,4 kg a 5,8 kg (v uvedenom poradí) a po 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 (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 prejedanie sa 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 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 post-marketingovom období bolo zistené náhodné alebo zámerné akútne predávkovanie samotným aripiprazolom u dospelých pacientov s odhadovanou dávkou do 1 260 mg bez smrteľných prejavov. Potenciálne medicínsky dôležité sledované prejavy a príznaky zahŕňali letargiu, zvýšenie krvného tlaku, somnolenciu, tachykardiu, nauzeu, vracanie a hnačku. Okrem toho bolo hlásené náhodné predávkovanie samotným aripiprazolom (do 195 mg) u detí bez smrteľných prejavov. Medzi potenciálne medicínsky závažné prejavy a príznaky patrila prechodná strata vedomia a extrapyramídové príznaky.

Liečba predávkovania

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

Aktívne uhlie (50 g) podané po jednej hodine 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 u schizofrénie a bipolárnej poruchy typu I je sprostredkovaná cez kombináciu čiastočného agonizmu dopamínových D_2 a sérotonínových $5HT_{1A}$ receptorov a antagonizmu sérotonínových $5HT_{2A}$ 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 $5HT_{1A}$ a $5HT_{2A}$ receptorom a miernu afinitu k dopamínovým D_4 , sérotonínovým $5HT_{2C}$ a $5HT_7$, alfa-1 adrenergným a histamínovým H_1 receptorom. Aripiprazol preukázal miernu väzbovú 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 jedincom po dobu 2 týždňov vyvolali dávkovo závislú redukciu väzby ¹¹C-raklopridu, ligandu D₂/D₃ receptora na caudatus a putamen zistenú pozitronovou emisnou tomografiou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí

Schizofrénia

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

Aripiprazol je účinný v udržiavaní klinického zlepšenia počas pokračovacej terapie u dospelých pacientov, u ktorých sa prejavila odpoveď na úvodnú liečbu. V haloperidolom kontrolovanej štúdii pomer reagujúcich pacientov zachovávajúcich si citlivosť 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 %) ako u pacientov liečených haloperidolom (30 %). Ako sekundárny koncový ukazovateľ bolo použité aktuálne skóre na hodnotiacej škále zahŕňajúcej PANSS a Montgomeryho-Åsbergovu hodnotiacu škálu depresie (MADRS – *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*), ktorá ukazovala signifikantné zlepšenie oproti haloperidolu.

V 26-týždňovej, placebom kontrolovanej štúdii s dospelými stabilizovanými pacientmi s chronickou schizofréniou sa u aripiprazolu zistilo významne väčšie zníženie miery relapsu, 34 % v aripiprazolovej skupine a 57 % u placeba.

Prírastok telesnej hmotnosti

V klinických štúdiách sa nedokázalo, že by aripiprazol vyvolával klinicky relevantný prírastok hmotnosti. V 26-týždňovej, olanzapínom kontrolovanej, dvojito zaslepenej, medzinárodnej štúdii schizofrénie, ktorá zahŕňala 314 dospelých pacientov, v ktorej bol primárne sledovaným parametrom prírastok telesnej hmotnosti, malo najmenej 7 % prírastok telesnej hmotnosti od počiatočnej hodnoty signifikantne menej pacientov (t. j. prírastok najmenej 5,6 kg pri počiatočnej hodnote hmotnosti ~80,5 kg) na aripiprazole (n = 18, alebo 13 % hodnotených pacientov) v porovnaní s olanzapínom (n = 45, alebo 33 % hodnotených pacientov).

Lipidové parametre

V súhrnných analýzach lipidových parametrov s placebom kontrolovaných klinických štúdií u dospelých, aripiprazol nepreukázal klinicky významné zmeny v hladinách celkového cholesterolu, triglyceridov, lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) a lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL).

Prolaktín

Hladiny prolaktínu boli hodnotené vo všetkých skúšaníach všetkých dávok aripiprazolu (n = 28 242). Výskyt hyperprolaktinémie alebo nárast prolaktínu v sére u pacientov liečených aripiprazolom (0,3 %) bol podobný ako výskyt pri liečbe placebom (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 liečených placebom. 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 štúdiách 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 príznakov počas 3

týždňov. Tieto skúšania zahŕňali pacientov s psychotickými príznakmi alebo bez nich a s priebehom rýchleho cyklovania alebo bez neho.

V jednej 3-týždňovej placebom kontrolovanej monoterapeutickej štúdií s fixným dávkovaním zahŕňajúcej 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 štúdiách 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 lítiom alebo haloperidolom v 12. týždni. Aripiprazol taktiež dosiahol porovnateľný pomer pacientov so symptomatickou remisiou mánie ako lítium alebo haloperidol v 12. týždni.

V 6-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I s psychotickými príznakmi alebo bez nich, ktorí čiastočne neodpovedali na monoterapiu lítiom alebo valproátom počas 2 týždňov v terapeutických sérových hladinách pridanie aripiprazolu ako adjuvantnej terapie malo za následok lepšiu účinnosť v znížení manických príznakov ako monoterapia lítiom alebo valproátom.

V 26-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií nasledovanej 74-týždňovým rozšírením štúdie u manických pacientov, ktorí dosiahli remisiu na 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-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií u pacientov so súčasnou manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I, ktorý dosiahli pretrvávajúcu remisiu (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] a MADRS s celkovým skóre ≤ 12) na aripiprazol (10 mg/deň až 30 mg/deň) pridávaný k lítium alebo valproátu počas 12 po sebe nasledujúcich týždňoch, pridávaný aripiprazol preukázal lepšiu účinnosť ako placebo so 46 % znížením rizika (hazard ratio: 0,54) v prevencii bipolárnej rekurencie a so 65 % znížením rizika (hazard ratio: 0,35) v prevencii rekurencie mánie nad pridaným placebom, ale nedosiahol lepšiu účinnosť ako placebo v prevencii rekurencie depresie. Pridávaný aripiprazol preukázal lepšiu účinnosť ako placebo podľa sekundárne sledovaného parametra *Clinical Global Impression - Bipolar version* (CGI-BP) skóre závažnosti ochorenia (SOI – *Severity of Illness*; mánia). V tomto skúšaní boli pacienti zaradení skúšajúcimi do dvoch skupín buď do otvorenej monoterapie s lítiom alebo s valproátom na zistenie čiastočného nereagovania na liečbu. 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 určené v randomizačnej fáze:
aripiprazol + lítium, aripiprazol + valproát; placebo + lítium; placebo + valproát.
Miera rekurencie akejkoľvek epizódy nálady v ramene s adjuvantnou liečbou, podľa Kaplan-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 (13 až 17 rokov) so schizofréniou s pozitívnymi alebo negatívnymi príznakmi sa aripiprazol spájal so štatisticky významnejším zlepšením psychotických príznakov v porovnaní s placebom. Pri subanalýze dospelých pacientov vo veku medzi 15. až 17. rokmi, ktorí predstavujú 74 % celkovej zaradenej populácie, sa zachovanie účinku pozorovalo dlhšie ako počas 26-týždňovej otvorenej predĺženej štúdií.

V 60- až 89-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u dospelých účastníkov (n = 146, vek 13 až 17 rokov) trpiacich schizofréniou bol prítomný

štatisticky významný rozdiel v rýchlosti relapsu psychotických príznakov v skupine liečenej aripiprazolom (19,39 %) a v skupine, ktorej bolo podávané placebo (37,50 %). Odhadovaný pomer rizika (HR) bol 0,461 (95 % interval spoľahlivosti, 0,242 až 0,879) v celkovej 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 na základe účinku liečby. V porovnaní s 95 % intervalom spoľahlivosti pre pomer rizika (HR) v podskupine starších pacientov (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36), interval 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 (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 bol superiórny v celkovom skóre Y-MRS voči placebo v zmene medzi východiskovým stavom a 4. týždňom a 12. týždňom. V následnej (post-hoc) analýze bolo zlepšenie voči placebo očividnejšie 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 naliehavými nežiaducimi reakciami pri liečbe 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 liečených placebom.

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 ako 13 rokov. Aripiprazol preukázal štatisticky významnú superioritu účinnosti v porovnaní s placebom v podskále Podráždenosti v Zozname odchýlok 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 dlhodobej štúdie bezpečnosti bolo obmedzené na 52 týždňov. V súhrne klinických skúšaní 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 %) u pacientov liečených aripiprazolom. V placebom kontrolovaných klinických skúšaní bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 0,4 kg pri liečbe placebom 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 placebom na ďalších 16 týždňov. Podľa Kaplana-Meiera bol pomer relapsov v 16. týždni 35 % po aripiprazole a 52 % po 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 po aripiprazole 3,2 kg a v druhej fáze (16 týždňov) klinického skúšania sa pozoroval ďalší priemerný prírastok o 2,2 kg po aripiprazole v porovnaní s 0,6 kg po placebe. Extrapyramídové príznaky sa hlásili najmä počas stabilizačnej fázy u 17 % pacientov, s trasom predstavujúcim 6,5 %.

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

Účinnosť aripiprazolu bola skúmaná u pediatrických subjektov trpiacich Tourettovým syndrómom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej 8-týždňovej štúdií s použitím dizajnu s pevnou dávkou na základe telesnej hmotnosti v liečenej skupine v rozsahu dávky 5 mg/deň až 20 mg/deň a so začiatočnou 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 (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 subjektov 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 začiatočnej dávke 2 mg v 10-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií vykonanej 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 oboch krátkodobých skúšaních 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 pediatickej populácie pri liečbe schizofrénie a pri liečbe bipolárnej afektívnej poruchy (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Aripiprazol sa dobre vstrebáva a vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do 3 až 5 hodín po podaní dávky. Aripiprazol podlieha minimálnemu pre-systémovému metabolizmu. Absolútna biologická dostupnosť perorálnej liekovej formy v podobe tabliet 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 ako 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 obeh. V rovnovážnom stave predstavuje aktívny metabolit, dehydro-aripiprazol, asi 40 % hodnoty AUC aripiprazolu v plazme.

Eliminácia

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

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

Po jednotlivej perorálnej dávke aripiprazolu značeného [¹⁴C] bolo približne 27 % podanej rádioaktívnej látky zistené v moči a približne 60 % v stolici. Menej ako 1 % nezmeneného aripiprazolu sa vylúčilo močom a približne 18 % sa vylúčilo v nezmenenej forme stolicou.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika aripiprazolu a dehydroaripiprazolu u pacientov od 10 do 17 rokov bola podobná tej ako u dospelých po vykorigovaní rozdielov v telesnej hmotnosti.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší

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

Pohlavie

Neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetike aripiprazolu medzi zdravými mužskými a ženskými jedincami a vo farmakokinetickej populačnej analýze u schizofrenických pacientov sa nezistil ani žiadny vplyv pohlavia.

Fajčenie

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

Rasa

Farmakokinetické populačné hodnotenie nepreukázalo výskyt žiadnych rozdielov spojených s rasou vo farmakokinetike 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 jedincov.

Porucha funkcie pečene

Štúdia jednorazovej dávky u jedincov s rôznymi stupňami cirhózy pečene (Child-Pughov stupeň A, B a C) neodhalila významný vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu, ale do štúdie boli zaradení iba 3 pacienti s pečňovou cirhózou triedy C, čo je nedostatočné na vyvodenie záverov na základe ich metabolickej kapacity.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Toxikologicky významné účinky sa pozorovali iba po 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 lipofuscínu a/alebo strata parenchymálnych 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 ustálenom stave pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí). Najvyššia nekarcinogénna expozícia u samíc potkanov bola pri odporúčanej dávke 7-násobne vyššia ako expozícia u ľudí.

Dodatočným 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 pri 16 až 81-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí založenej na mg/m²). Koncentrácie sulfátových konjugátov hydroxy-aripirazolu 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 aripirazolu 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 kompletného rozsahu štandardných testov genotoxicity sa aripirazol nepokladá za genotoxický. Aripirazol v reprodukčných štúdiách toxicity nepoškodil fertilitu. Vývojová 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 vývojovú toxicitu, boli toxické aj pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
manitol
fruktóza
nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4x7, 8x7 alebo 12x7 orodispergovateľných tabliet v OPA/Alu/PVC//PET/Alu blistroch v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Explemed Rapid 5 mg: 68/0303/15-S
Explemed Rapid 10 mg: 68/0304/15-S
Explemed Rapid 15 mg: 68/0305/15-S
Explemed Rapid 30 mg: 68/0306/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. júla 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. októbra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022