

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aripiprazol STADA 400 mg prášok a vehikulum na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg aripiprazolu ako monohydrát aripiprazolu.

Po rekonštitúcii každý ml suspenzie obsahuje 200 mg aripiprazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a vehikulum na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

Prášok: Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

Vehikulum: Číra bezfarebná tekutina prakticky bez viditeľných častíc, pH = 5,0-7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aripiprazol STADA je indikovaný na udržiavaciu liečbu schizofrénie u dospelých pacientov stabilizovaných perorálnym podávaním aripiprazolu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

U pacientov, ktorí nikdy neužívali aripiprazol, sa má pred začatím liečby Aripiprazolom STADA overiť znášanlivosť perorálne podávaného aripiprazolu.

Titrácia dávky Aripiprazolu STADA sa neodporúča.

Začiatková dávka sa podáva podľa nasledovného režimu:

V deň začatia liečby sa má podať jedna injekcia Aripiprazolu STADA 400 mg a má sa pokračovať v liečbe s 10 mg až 20 mg perorálneho aripiprazolu denne 14 po sebe nasledujúcich dní, aby sa počas začatia liečby udržali terapeutické koncentrácie aripiprazolu.

Po začiatku s injekčným podaním je odporúčaná udržiavacia dávka Aripiprazolu STADA 400 mg. Aripiprazol STADA 400 mg sa má podávať raz mesačne ako jedna injekcia (nie skôr ako 26 dní po predchádzajúcej injekcii). Ak sa pri dávke 400 mg objavia nežiaduce účinky, má sa zvážiť zníženie dávky na 300 mg raz mesačne.

Vynechané dávky

Vynechané dávky	
Čas vynechania dávky	Opatrenie
Ak došlo k vynechaniu 2. alebo 3. dávky a od poslednej injekcie uplynuli:	

> 4 týždne a < 5 týždňov	Injekciu podajte čo najskôr a následne obnovte mesačný plán podávania injekcií.
> 5 týždňov	Má sa podať ďalšia injekcia a súčasne obnoviť užívanie perorálneho aripiprazolu po dobu 14 dní. Následne sa obnoví mesačný plán podávania injekcií.
Ak došlo k vynechaniu 4. alebo nasledovných dávok (t. j. po dosiahnutí stabilizovaného stavu) a od poslednej injekcie uplynuli:	
> 4 týždne a < 6 týždňov	Injekciu podajte čo najskôr a následne obnovte mesačný plán podávania injekcií.
> 6 týždňov	Má sa podať ďalšia injekcia a súčasne obnoviť užívanie perorálneho aripiprazolu po dobu 14 dní. Následne sa obnoví mesačný plán podávania injekcií.

Špeciálne populácie

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť aripiprazolu vo forme injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg pri liečbe schizofrénie u pacientov vo veku 65 rokov a starších nebola stanovená (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene dostupné údaje nie sú dostatočné na stanovenie odporúčania. U týchto pacientov je potrebná opatrnosť pri dávkovaní. Uprednostniť sa má perorálne podávanie (pozri časť 5.2).

Pacienti so známou zníženou metabolickou aktivitou CYP2D6

U pacientov, u ktorých je známa znížená metabolická aktivita CYP2D6:

Začiatková dávka má byť aripiprazol 300 mg a v liečbe sa má pokračovať predpísanou dennou dávkou perorálneho aripiprazolu 14 po sebe nasledujúcich dní. Udržiavacia dávka má byť aripiprazol 300 mg raz mesačne.

U pacientov, u ktorých je známa znížená metabolická aktivita CYP2D6 a zároveň užívajú silné inhibítory CYP3A4:

Začiatková dávka sa má znížiť na 200 mg (pozri časť 4.5) a v liečbe sa má pokračovať predpísanou dennou dávkou perorálneho aripiprazolu 14 po sebe nasledujúcich dní.

Odporúčanú udržiavaciu dávku Aripiprazolu STADA po začiatku s injekčným podaním nájdete v nasledujúcej tabuľke. Aripiprazol STADA sa má podávať raz mesačne ako jedna injekcia (nie skôr ako 26 dní po predchádzajúcej injekcii).

Úprava udržiavacej dávky pri interakciách s inhibítormi CYP2D6 a/alebo CYP3A4 a/alebo induktormi CYP3A4

Úprava udržiavacej dávky je potrebná u pacientov, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A4 alebo silné inhibítory CYP2D6 dlhšie ako 14 dní. Ak sa skončí užívanie inhibítora CYP3A4 alebo inhibítora CYP2D6, môže byť potrebné zvýšiť dávku na predchádzajúcu dávku (pozri časť 4.5). V prípade výskytu nežiaducich reakcií aj po úprave dávkovania Aripiprazolu STADA je potrebné opätovne zvážiť potrebu súbežného podávania inhibítora CYP2D6 alebo CYP3A4.

Súbežnému používaniu induktorov CYP3A4 s Aripiprazolom STADA dlhšiemu ako 14 dní sa treba vyhnúť, pretože hladiny aripiprazolu v krvi sú znížené a môžu sa nachádzať pod hladinou účinnosti (pozri časť 4.5).

Úprava udržiavacej dávky Aripiprazolu STADA u pacientov, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP2D6, silné inhibítory CYP3A4 a/alebo induktory CYP3A4 dlhšie ako 14 dní

	Upravená mesačná dávka
Pacienti užívajúci Aripiprazol STADA 400 mg	
Silné inhibítory CYP2D6 alebo CYP3A4	300 mg
Silné inhibítory CYP2D6 a CYP3A4	200 mg*
Induktor CYP3A4	Vyhnite sa použitiu.
Pacienti užívajúci aripiprazol 300 mg	
Silné inhibítory CYP2D6 alebo CYP3A4	200 mg*
Silné inhibítory CYP2D6 a CYP3A4	160 mg*
Induktor CYP3A4	Vyhnite sa použitiu.

* dávku 200 mg a 160 mg je možné dosiahnuť úpravou injekčného objemu iba pomocou Aripiprazolu STADA prášku a vehikula na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 17 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Aripiprazol STADA je určený len na intramuskulárne použitie a nesmie sa podávať intravenózne ani subkutánne. Má ho podávať iba zdravotnícky pracovník.

Suspenzia sa musí vstreknúť pomaly ako jednorazová injekcia (dávky sa nesmú rozdeliť) do sedacieho alebo deltoidného svalu. Je potrebné dávať pozor, aby nedošlo k náhodnému vstreknutiu do cievy.

Úplné pokyny na používanie a zaobchádzanie s Aripiprazolom STADA sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa (informácie určené pre zdravotníckych pracovníkov).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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.

Použitie u pacientov akútne agitovaných alebo vo vážnom psychotickom stave

Aripiprazol STADA sa nemá používať na zvládanie akútnych stavov agitovanosti ani vážnych psychotických stavov, keď sa vyžaduje okamžitá kontrola príznakov.

Samovražda

Pri psychických ochoreniach je výskyt samovražedného správania sprievodným javom a v niektorých prípadoch bolo hlásené krátko po začatí alebo zmene antipsychotickej liečby, vrátane liečby aripiprazolom (pozri časť 4.8). Dôkladné sledovanie vysoko rizikových pacientov má byť súčasťou antipsychotickej liečby.

Kardiovaskulárne poruchy

Aripiprazol sa má používať opatrne u pacientov so známou kardiovaskulárnou chorobou (anamnéza infarktu myokardu alebo ischemickej choroby srdca, srdcového zlyhávania alebo prevodových porúch), s cerebrovaskulárnym ochorením, so stavmi, ktoré spôsobujú u pacientov hypotenziu (dehydratácia, hypovolémia a antihypertenzívna liečba) alebo hypertenziou, vrátane akcelerovanej alebo malígnej. Boli hlásené prípady žilovej tromboembólie pri užívaní antipsychotík. Pretože pacienti liečení antipsychotikami majú často zvýšené riziko žilovej tromboembólie, všetky možné rizikové faktory pre žilovú tromboembóliu je potrebné zistiť pred liečbou a sledovať aj počas liečby aripiprazolom a majú sa vykonať preventívne opatrenia (pozri časť 4.8).

Predĺženie QT intervalu

V klinických štúdiách liečby perorálnym aripiprazolom bol výskyt predĺženia QT intervalu porovnateľný ako u placebo. Aripiprazol sa má používať opatrne u pacientov s predĺženým QT intervalom v rodinnej anamnéze (pozri časť 4.8).

Tardívna dyskinéza

V jednoročných alebo v kratších klinických štúdiách boli hlásené menej časté prípady dyskinézy vyskytujúcej sa počas liečby aripiprazolom. Ak 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 zhoršiť, alebo môžu vzniknúť dokonca aj po prerušení liečby.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je potenciálne fatálny komplex symptómov súvisiaci s podávaním antipsychotík. V klinických skúšaní boli počas liečby aripiprazolom hlásené zriedkavé prípady NMS. Klinickými prejavmi NMS sú hyperpyrexia, svalová stuhnutosť, zmenený duševný stav a dokázateľná nestabilita autonómneho nervového systému (nepravdivý pulz alebo krvný tlak, tachykardia, diaforéza a srdcová arytmia). Medzi ďalšie prejavy môžu patriť zvýšená hladina kreatínfosfokinázy, myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Vyskytla sa však aj zvýšená hladina kreatínfosfokinázy a rabdomyolýza, ktoré nemusia byť nevyhnutne spojené s NMS. Ak sa u pacientov vyvinú prejavy a príznaky svedčiacie o NMS alebo budú mať nevysvetliteľnú vysokú horúčku bez ďalších klinických prejavov NMS, užívanie všetkých antipsychotík vrátane aripiprazolu sa musí ukončiť (pozri časť 4.8).

Záchvaty

V klinických štúdiách boli počas liečby aripiprazolom hlásené menej časté prípady záchvatov. Aripiprazol sa preto má podávať opatrne u pacientov, ktorí majú epilepsiu v anamnéze, alebo ktorí majú iné záchvatové stavy (pozri časť 4.8).

Starší pacienti s psychózou pri demencii

Zvýšená mortalita

V troch placebom kontrolovaných štúdiách perorálneho aripiprazolu u starších pacientov trpiacich psychózami spojenými s Alzheimerovou chorobou (n = 938, priemerný vek: 82,4 rokov, rozsah: 56 až 99 rokov) bolo u pacientov liečených aripiprazolom, v porovnaní s placebom, zvýšené riziko úmrtia. Frekvencia úmrtí u pacientov liečených perorálnym aripiprazolom bola 3,5 % v porovnaní s 1,7 % pacientov dostávajúcich placebo. Príčiny úmrtí boli síce rôzne, väčšina z nich však bola kardiovaskulárneho (napr. zlyhávanie srdca, náhla smrť) alebo infekčného (napr. pneumónia) charakteru (pozri časť 4.8).

Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie

V rovnakých štúdiách perorálneho aripiprazolu boli u pacientov hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie (napr. náhla cievná mozgová príhoda, tranzitória mozgová ischemia), vrátane fatálnych prípadov (priemerný vek: 84 rokov, rozsah: 78 až 88 rokov). Celkovo boli u 1,3 % z pacientov liečených perorálnym aripiprazolom hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie v porovnaní s 0,6 % pacientov liečených v rámci týchto štúdií placebom. Tento rozdiel nebol štatisticky významný. V jednej z týchto štúdií, v štúdií s fixnou dávkou, sa však vyskytol výrazný vzťah medzi dávkou a cerebrovaskulárnymi nežiaducimi reakciami u pacientov liečených aripiprazolom (pozri časť 4.8).

Aripiprazol nie je určený na liečbu pacientov s psychózou pri demencii.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

U pacientov liečených aripiprazolom bola hlásená hyperglykémia, ktorá bola v niektorých prípadoch extrémna a spojená s ketoacidózou alebo hyperosmolárnou kómou alebo smrťou. Medzi rizikové faktory, ktoré môžu u pacientov viesť k vážnym komplikáciám, patrí obezita a rodinná anamnéza diabetu. Pacienti liečení aripiprazolom majú byť sledovaní kvôli prejavom a príznakom hyperglykémie (napr. polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus majú byť pravidelne sledovaní kvôli zhoršeniu glukózovej tolerancie (pozri časť 4.8).

Precitlivenosť

Pri aripiprazole sa môžu vyskytnúť hypersenzitívne reakcie charakterizované alergickými príznakmi (pozri časť 4.8).

Prírastok telesnej hmotnosti

K prírastku telesnej hmotnosti často dochádza u schizofrenických pacientov z dôvodu používania antipsychotík, u ktorých je známe, že spôsobujú prírastok telesnej hmotnosti, z dôvodu sprievodných ochorení, zlého životného štýlu a môže viesť k závažným komplikáciám. Prírastok telesnej hmotnosti bol hlásený po uvedení na trh u pacientov, ktorým bol predpísaný perorálny aripiprazol. Zvyčajne je pozorovaný u pacientov s významnými rizikovými faktormi ako je anamnéza diabetu, porucha štítnej žľazy alebo adenóm hypofýzy. V klinických štúdiách aripiprazolu sa nepreukázalo, že by spôsoboval klinicky významný prírastok telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8).

Dysfágia

Ezofágová dysmotilita a aspirácia súvisia s používaním 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 a 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 túžby, 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 lieku. Ak nie sú poruchy kontroly impulzov rozpoznané, môžu viesť k ujme pacienta a ďalších osôb. Ak sa u pacienta vyskytnú tieto nutkania, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie používania lieku (pozri časť 4.8).

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 začiatočnú dávku (pozri časť 4.2).

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

S aripiprazolom sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie aripiprazolu vo forme injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním. Informácie uvedené nižšie boli získané zo štúdií s perorálnym aripiprazolom.

Z dôvodu jeho antagonizmu voči $\alpha 1$ -adrenergickému receptoru má aripiprazol potenciál zvyšovať účinok určitých liekov proti hypertenzii.

Zohľadňujúc primárne účinky aripiprazolu na centrálny nervový systém (CNS) je potrebná opatrnosť pri podávaní aripiprazolu v kombinácii s alkoholom alebo inými liekmi na CNS, pretože môže dôjsť k zvýrazneniu nežiaducich reakcií, ako je sedácia (pozri časť 4.8).

Je potrebná opatrnosť ak sa aripiprazol podáva súbežne s liekmi, u ktorých je známe, že zapríčiňujú predĺženie QT intervalu alebo elektrolytovú nerovnováhu.

Potenciál iných liekov ovplyvniť aripiprazol

Chinidín a ďalšie silné inhibitory CYP2D6

V klinickom skúšaní perorálneho aripiprazolu u zdravých jedincov silný inhibitor CYP2D6 (chinidín) zvýšil AUC aripiprazolu o 107 %, zatiaľ čo hodnota C_{max} zostala nezmenená. Hodnota AUC dehydro-aripiprazolu, aktívneho metabolitu, sa znížila o 32 % a jeho C_{max} o 47 %. U ďalších silných inhibítorov CYP2D6, ako napríklad fluoxetínu a paroxetínu, sa môžu očakávať podobné účinky a je preto potrebné podobné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Ketokonazol a ďalšie silné inhibitory CYP3A4

V klinickom skúšaní perorálneho aripiprazolu u zdravých jedincov silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zvýšil hodnotu AUC aripiprazolu o 63 % a hodnotu C_{max} o 37 %. Hodnota AUC dehydro-aripiprazolu sa zvýšila o 77 % a jeho hodnota C_{max} o 43 %. U pacientov so zníženou metabolickou aktivitou CYP2D6 môže súbežné používanie silných inhibítorov CYP3A4 spôsobiť vyššie koncentrácie aripiprazolu v plazme v porovnaní s pacientmi s nadmernou metabolickou aktivitou CYP2D6 (pozri časť 4.2). Pri zvažovaní súbežného podávania ketokonazolu alebo ďalších silných inhibítorov CYP3A4 s aripiprazolom majú potenciálne prínosy prevážiť možné riziká pre pacienta. U ďalších silných inhibítorov CYP3A4, ako napríklad itraconazol a inhibitory HIV proteázy sa môžu očakávať podobné účinky a preto je potrebné podobné zníženie dávky (pozri časť 4.2). Po ukončení užívania inhibítora CYP2D6 alebo CYP3A4 sa má dávka aripiprazolu zvýšiť na dávku pred začatím súbežnej liečby. Ak sa spolu s aripiprazolom súbežne používajú slabé inhibitory CYP3A4 (napr. diltiazem) alebo CYP2D6 (napr. escitalopram), je možné očakávať mierny nárast koncentrácií aripiprazolu v plazme.

Karbamazepín a ďalšie induktory CYP3A4

Po súbežnom podávaní karbamazepínu, silného induktora CYP3A4 a perorálneho aripiprazolu, pacientom trpiacich schizofréniou alebo schizoaktívnou poruchou boli geometrické priemery hodnoty C_{max} pre aripiprazol o 68 % nižšie a hodnoty AUC pre aripiprazol o 73 % nižšie v porovnaní s perorálnym podávaním samotného aripiprazolu (30 mg). Podobne u dehydro-aripiprazolu boli geometrické priemery hodnoty C_{max} po súbežnom podaní karbamazepínu nižšie o 69 % a hodnoty AUC o 71 % nižšie ako tie po samostatnej liečbe perorálnym aripiprazolom. Súbežné podávanie aripiprazolu vo forme injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním a ďalších induktorov CYP3A4 (ako napríklad rifampicínu, rifabutínu, fenytoínu, fenobarbitalu, primidónu, efavirenzu, nevirapínu a ľubovníka bodkovaného) môže mať podobné účinky. Súbežnému používaniu induktorov CYP3A4 s aripiprazolom ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním sa treba vyhnúť, pretože hladiny aripiprazolu v krvi sú znížené a môžu sa nachádzať pod účinnou hranicou.

Sérotonínový syndróm

Prípady sérotonínového syndrómu boli hlásené u pacientov užívajúcich aripiprazol a možné prejavy a príznaky tohto stavu sa môžu vyskytnúť hlavne v prípadoch súbežného používania s inými sérotonergickými liekmi, ako napríklad selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu/inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors/Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors, SSRI/SNRI) alebo s liekmi, u ktorých je známe, že zvyšujú koncentrácie aripiprazolu (pozri časť 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Očakáva sa, že plazmatická expozícia aripiprazolu zostane po jednorazovej dávke aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním až 34 týždňov (pozri časť 5.2). Je to potrebné zvážiť pri začatí liečby u žien vo fertilnom veku vzhľadom na možné budúce tehotenstvo alebo dojčenie. Aripiprazol STADA sa má používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, len ak je to jednoznačne nevyhnutné.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované štúdie aripiprazolu u gravidných žien. Boli hlásené vrodené anomálie, no príčinná súvislosť s aripiprazolom nebola stanovená. Štúdie na zvieratách nemohli vylúčiť možnosť vývojovej toxicity (pozri časť 5.3). Pacientky majú byť poučené, aby svojmu lekárovi oznámili, ak otehotnejú alebo ak plánujú otehotnieť počas liečby aripiprazolom.

Lekári si musia byť vedomí dlhotrvajúceho účinku Aripiprazolu STADA. Aripiprazol bol detegovaný v plazme dospelých pacientov až 34 týždňov po podaní jednorazovej dávky suspenzie s predĺženým uvoľňovaním.

Novorodenci vystavení antipsychotikám (vrátane aripiprazolu) v treťom trimestri tehotenstva sú vystavení riziku výskytu nežiaducich reakcií vrátane extrapyramídových a/alebo abstinenčných príznakov, ktoré sa môžu líšiť závažnosťou a trvaním po pôrode. Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní (pozri časť 4.8).

Vystavenie matky aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním pred a počas tehotenstva môže viesť k nežiaducim reakciám u novorodenca. Aripiprazol STADA sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Dojčenie

Aripiprazol/metabolity sa vylučujú do materského mlieka v takom rozsahu, že účinok u dojčených detí je pravdepodobný, ak sa Aripiprazol STADA podáva dojčiacim ženám. Keďže sa očakáva, že jedna dávka aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním zostane v plazme až 34 týždňov (pozri časť 5.2), dojčené deti môžu byť ohrozené dokonca aj podaním Aripiprazol STADA dlho pred dojčením. Pacientky, ktoré sa v súčasnosti liečia alebo boli v posledných 34 týždňoch liečené Aripiprazolom STADA, nemajú dojčiť.

Fertilita

Na základe údajov zo štúdií reprodukčnej toxicity aripiprazol nemal negatívny 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

Najčastejšie pozorované nežiaduce liekové reakcie (adverse drug reactions, ADR) hlásené u $\geq 5\%$ pacientov v dvoch dvojito zaslepených dlhodobých skúšaniach s aripiprazolom ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg boli prírastok telesnej hmotnosti (9,0 %), akatízia (7,9 %), insomnia (5,8 %) a bolesť v mieste vpichu injekcie (5,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Výskyt ADR spojených s liečbou aripiprazolom je uvedený v tabuľke nižšie. Tabuľka vychádza z nežiaducich reakcií hlásených počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení na trh.

Všetky ADR 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 výskytu sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

ADR uvedené s frekvenciou „neznáme“ boli hlásené počas používania lieku po uvedení na trh.

	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia, anémia, trombocytopénia, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu bielych krviniek	Leukopénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita	Alergická reakcia (napr. anafylaktická reakcia, angioedém vrátane napuchnutého jazyka, edému jazyka, edému tváre, pruritu alebo urtikárie)
Poruchy endokrinného systému		Pokles hladiny prolaktínu v krvi, hyperprolaktinémia	Diabetická hyperosmolárna kóma, diabetická ketoacidóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Nárast telesnej hmotnosti, diabetes mellitus, zníženie telesnej hmotnosti	Hyperglykémia, hypercholesterolémia, hyperinzulinémia, hyperlipidémia, hypertriglyceridémia, porucha chuti do jedla	Anorexia, hyponatriémia
Psychické poruchy	Agitovanosť, úzkosť, nepokoj, insomnie	Samovražedné myšlienky, psychotické poruchy, halucinácie, bludy, hypersexualita, panické reakcie, depresia, afektívna labilita, apatia, dysfória, poruchy spánku, bruxizmus, znížené libido, zmena nálady	Dokonaná samovražda, pokus o samovraždu, patologické hráčstvo, poruchy kontroly impulzov, prejedanie sa, kompulzívne nakupovanie, poriománia, nervozita, agresia
Poruchy nervového systému	Extrapyramídová porucha, akatízia, tremor, dyskinéza, sedácia, somnolencia, závrat, bolesť hlavy	Dystónia, tardívna dyskinéza, parkinsonizmus, porucha hybnosti, psychomotorická hyperaktivita, syndróm nepokojných nôh, rigidita (fenomén ozubeného kola), hypertónia, bradykinéza,	Malígný neuroleptický syndróm, záchvat typu grand mal, sérotonínový syndróm, poruchy reči

		slintanie, porucha chuti, porucha čuchu	
Poruchy oka		Okulogyrická kríza, rozmazané videnie, bolesť oka, diplopia, fotofóbia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ventrikulárne extrasystoly, bradykardia, tachykardia, pokles amplitúdy T-vlny na elektrokardiograme, abnormálny elektrokardiogram, inverzia T-vlny na elektrokardiograme	Náhla nevysvetliteľná smrť, zástava srdca, Torsades de pointes, ventrikulárne arytmie, predĺženie QT intervalu
Poruchy ciev		Hypertenzia, ortostatická hypotenzia, zvýšenie krvného tlaku	Synkopa, venózna tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a trombózy hlbokých žíl)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, štikútanie	Orofaryngálny spazmus, laryngospazmus, aspiračná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sucho v ústach	Gastroezofágová refluxová choroba, dyspepsia, vracanie, hnačka, nauzea bolesť v hornej časti brušnej dutiny, abdominálne ťažkosti, zápcha, častá stolica, hypersekrécia slín	Pankreatitída, dysfágia
Poruchy pečene a žlčových ciest		Testy funkcie pečene mimo normy, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny gama- glutamyltransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie hladiny aspartátaminotransfe- rázy	Zlyhanie pečene, žltáčka, hepatitída, zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, akné, rosacea, ekzém indurácia kože	Vyrážka, fotosenzitívna reakcia, hyperhidróza, reakcia na liek s eozinofíliou a

			systémovými príznakmi [Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna stuhnutosť	Rigidita svalov, svalové spazmy, svalové zášklby, napätie svalov, myalgia bolesti končatín, artralgia, bolesť chrbta zníženie rozsahu pohybu kĺbov, stuhnutie šije trizmus	rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest		Nefrolitiáza, glykozúria	Retencia moču, močová inkontinencia
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období			Neonatálny abstinenčný syndróm (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Poruchy erekcie	Galaktorea, gynekomastia, citlivosť prsníkov vulvovaginálna suchosť	Priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste vpichu injekcie, indurácia v mieste vpichu injekcie únava	Pyrexia asténia poruchy chôdze diskomfort na hrudníku reakcia v mieste vpichu injekcie erytém v mieste vpichu injekcie opuch v mieste vpichu injekcie diskomfort v mieste vpichu injekcie pruritus v mieste vpichu injekcie smäd lenivosť	Porucha regulácie teploty (napr. hypotermia, pyrexia) bolesť v hrudníku periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi	Zvýšenie glukózy v krvi, pokles glukózy v krvi, zvýšenie glykozylovaného hemoglobínu, nárast obvodu pásu, pokles cholesterolu v krvi, pokles triglyceridov v krvi	Kolísanie glukózy v krvi

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste vpichu injekcie

Počas dvojito zaslepených kontrolovaných fáz dvoch dlhodobých skúšaní boli pozorované reakcie v mieste vpichu injekcie. Väčšinou boli mierne až stredne závažné a časom ustúpili. Bolesť v mieste vpichu injekcie (výskyt 5,1 %) mala medián nástupu na 2. deň po podaní injekcie a medián trvania 4 dni.

V otvorenej štúdii porovnávajúcej biologickú dostupnosť aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg podaného do deltoidného alebo sedacieho svalu boli reakcie spojené s miestom vpichu pozorované častejšie pri podaní do deltoidného svalu. Väčšina z nich bola mierna a zlepšila sa po ďalších podaných injekciách. V porovnaní so štúdiami, v ktorých sa aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg podával do sedacieho svalu, bol opakovaný výskyt bolesti v mieste vpichu častejší pri podaní do deltoidného svalu.

Neutropénia

Neutropénia bola hlásená v klinickom programe s aripiprazolom ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním a väčšinou začínala okolo 16. dňa po prvej injekcii a medián trvania bol 18 dní.

Extrapyramídové symptómy (EPS)

V skúšaniach u stabilných pacientov trpiacich schizofréniou bola liečba aripiprazolom ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním spojená s vyššou frekvenciou výskytu príznakov EPS (18,4 %) ako pri liečbe perorálnym aripiprazolom. Akatízia bola najčastejšie pozorovaným príznakom (8,2 %) a väčšinou začínala okolo 10. dňa po prvej injekcii a medián trvania bol 56 dní. Jedinci s akatíziou väčšinou dostávali v rámci liečby anticholinergické lieky, hlavne benzatropínium-mezylát a trihexyfenidyl. Menej často boli podané liečivá ako propranolol a benzodiazepíny (klonazepam a diazepam) na liečbu akatízie.

Vo výskyte nasledoval parkinsonizmus s frekvenciou 6,9 % v prípade aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním, 4,15 % v prípade perorálneho aripiprazolu vo forme 10 mg až 30 mg tabliet a 3,0 % v prípade placeba.

Dystónia

Skupinový účinok: príznaky dystónie, predĺžené abnormálne sťahy skupín svalov sa môžu vyskytnúť u citlivých jednotlivcov počas prvých dní liečby. Dystonické symptómy zahŕňajú spazmus krčných svalov, niekedy rozvíjajúci sa do uzavretia hrdla, ťažkosti s prehĺtaním, ťažkosti s dýchaním a/alebo protrúziou jazyka. Zatiaľ čo tieto príznaky sa môžu vyskytnúť pri nízkych dávkach, častejšie vyskytujú a sú závažnejšie pri vysoko potentných a pri vyšších dávkach antipsychotík prvej generácie. Zvýšené riziko akútnej dystónie je pozorované u mužov a mladších vekových skupín.

Telesná hmotnosť

Počas dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej fázy 38-týždňového dlhodobého skúšania (pozri časť 5.1) bol výskyt prírastku telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ z východiskovej hodnoty po poslednú návštevu 9,5 % pre aripiprazol vo forme injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg, a 11,7 % pre perorálne podávaný aripiprazol vo forme tabliet 10 mg až 30 mg. Výskyt poklesu telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ z východiskovej hodnoty po poslednú návštevu bol 10,2 % pre aripiprazol vo forme injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg a 4,5 % pre perorálne podávaný aripiprazol vo forme tabliet 10 mg až 30 mg. Počas dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej fázy 52-týždňového dlhodobého skúšania (pozri časť 5.1) bol výskyt prírastku telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ z východiskovej hodnoty po poslednú návštevu 6,4 % pre aripiprazol ako injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním a 5,2 % pre placebo. Výskyt poklesu telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ z východiskovej hodnoty po poslednú návštevu bol 6,4 % pre aripiprazol ako injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg, a 6,7 % pre placebo. Počas dvojito zaslepenej liečby bola priemerná zmena telesnej hmotnosti z východiskovej hodnoty po poslednú návštevu $-0,2$ kg pre aripiprazol ako injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg a $-0,4$ kg pre placebo ($p = 0,812$).

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).

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 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

Počas klinických štúdií s aripiprazolom neboli hlásené žiadne prípady predávkovania spojené s nežiaducimi reakciami. Je nutná opatrnosť, aby nedošlo k náhodnému vstreknutiu tohto lieku do cievy. Po každom potvrdenom náhodnom predávkovaní/neúmyselnom intravenóznom podaní alebo pri podozrení na predávkovanie/neúmyselné intravenózne podanie je potrebné dôkladné sledovanie pacienta a ak sa vyskytnú potenciálne lekárske závažné prejavy alebo príznaky, vyžaduje sa monitorovanie vrátane nepretržitého monitorovania EKG. Lekársky dohľad a monitorovanie majú pokračovať dovtedy, kým sa pacient nezotaví.

Simulácia náhleho uvoľnenia celej/veľkej dávky preukázala, že predpokladaný medián koncentrácie aripiprazolu dosiahne najvyššiu hodnotu 4 500 ng/ml alebo približne 9-násobok horného terapeutického rozsahu. V prípade náhleho uvoľnenia celej/veľkej dávky sa predpokladá, že koncentrácie aripiprazolu rýchlo poklesnú na hornú hranicu terapeutického okna približne po 3 dňoch. Na 7. deň medián koncentrácie aripiprazolu naďalej klesá na úroveň koncentrácie po intramuskulárnej depotnej dávke bez náhleho uvoľnenia dávky. Predávkovanie je menej pravdepodobné pri parenterálnom podávaní ako pri perorálnom užívaní, a preto sú nižšie uvedené referenčné informácie pre predávkovanie perorálnym aripiprazolom.

Prejavy a príznaky

Počas klinických skúšaní a obdobia po uvedení na trh sa náhodné alebo úmyselné akútne predávkovanie samotným aripiprazolom vyskytlo u dospelých pacientov s hlásenými odhadovanými dávkami až do 1 260 mg (41-násobok najvyššej odporúčanej dennej dávky aripiprazolu) bez fatálnych následkov. Potenciálne medicínsky dôležité pozorované prejavy a príznaky zahŕňali letargiu, zvýšenie krvného tlaku, somnolenciu, tachykardiu, nauzeu, vracanie a hnačku. Ďalej sa získali aj správy o náhodnom predávkovaní samotným perorálnym aripiprazolom (do 195 mg) u detí bez smrteľných následkov. Medzi potenciálne medicínsky závažné prejavy a príznaky patrila ospalosť, prechodná strata vedomia a extrapyramídové symptómy.

Liečba predávkovania

Liečba predávkovania sa má zamerať na podpornú liečbu, udržiavanie voľných dýchacích ciest, okysličenie a ventiláciu, a na liečbu príznakov. Musí sa zvážiť možnosť pôsobenia ďalších liekov. Preto sa má okamžite začať monitorovanie kardiovaskulárneho systému vrátane priebežného elektrokardiografického monitorovania na odhalenie možných arytmií. Po akomkoľvek potvrdenom predávkovaní alebo len podozrení na predávkovanie aripiprazolom má byť pacient dôkladne sledovaný lekárom a monitorovaný dovtedy, kým sa nezotaví.

Hemodialýza

Aj napriek tomu, že neexistujú žiadne informácie o účinku hemodialýzy v liečbe predávkovania aripiprazolom, 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 sprostredkuje kombinácia čiastočného agonizmu receptorov dopamínu D₂ a sérotonínu 5-HT_{1A} a antagonizmus receptorov sérotonínu 5-HT_{2A}. Aripiprazol v animálnych modeloch dopamínergickej hyperaktivity vykazoval antagonistické vlastnosti a v animálnych modeloch dopamínergickej hypoaktivity vykazoval agonistické vlastnosti. Aripiprazol má vysokú väzobnú afinitu *in vitro* k receptorom dopamínu D₂ a D₃, sérotonínu 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} a má miernu afinitu k receptorom dopamínu D₄, sérotonínu 5-HT_{2C} a 5-HT₇, alfa-1 adrenergickým receptorom a receptorom histamínu H₁.

Aripiprazol vykazoval aj stredne významnú väzobnú afinitu k miestam spätného vychytávania sérotonínu a žiadnu významnú afinitu k cholinergickým muskarínovým receptorom. Interakcia s receptormi iného typu ako sú dopamínové a sérotonínové receptory môže vysvetľovať niektoré z ďalších klinických účinkov aripiprazolu.

Perorálne dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg podávané jedenkrát denne zdravým jedincom počas 2 týždňov vyvolali dávkovo závislú redukciu väzby ¹¹C-raklopridu, ligandu D₂/D₃ receptora v nucleu caudatus a putamene zistenú pozitronovou emisnou tomografiou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Udržiavacia liečba schizofrénie u dospelých pacientov

Aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg

Účinnosť aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním v udržiavacej liečbe 400 mg/300 mg pacientov trpiacich schizofréniou bola stanovená v dvoch randomizovaných dvojito zaslepených dlhodobých skúšaníach.

Pivotné 38-týždňové, randomizované, dvojito zaslepené, aktívne kontrolované skúšanie bolo navrhnuté na stanovenie účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti tohto lieku podávaného vo forme injekcie raz mesačne v porovnaní s dávkou perorálneho aripiprazolu vo forme tabliet 10 mg až 30 mg raz denne ako udržiavacej terapie u dospelých pacientov trpiacich schizofréniou. Skúšanie pozostávalo zo skríningovej fázy a z 3 liečebných fáz: fázy konverzie, fázy perorálnej stabilizácie a dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej fázy.

Šesťstošesťdesiatdva pacientov zaradených do 38-týždňovej dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej fázy bolo náhodne rozdelených v pomere 2 : 2 : 1 do dvojito zaslepenej liečby do jednej z 3 liečebných skupín: 1) aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg 2) stabilizačná dávka perorálneho aripiprazolu 10 mg až 30 mg alebo 3) injekčný aripiprazol s dlhotrvajúcim účinkom, 50 mg/25 mg. Rameno s injekčným aripiprazolom s dlhotrvajúcim účinkom v nízkej dávke 50 mg/25 mg bolo zaradené na účely testovania citlivosti analýzy pre non-inferiórny dizajn.

Výsledky analýzy primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti (odhadovaný podiel pacientov s nastupujúcim relapsom koncom 26. týždňa dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej fázy) preukázali non-inferioritu aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg voči perorálnym tabletám aripiprazolu 10 mg až 30 mg.

Odhadovaná frekvencia relapsu koncom 26. týždňa bola 7,12 % pri užívaní aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg a 7,76 % pri užívaní perorálnej tablety aripiprazolu 10 mg až 30 mg, t. j. rozdiel je -0,64 %.

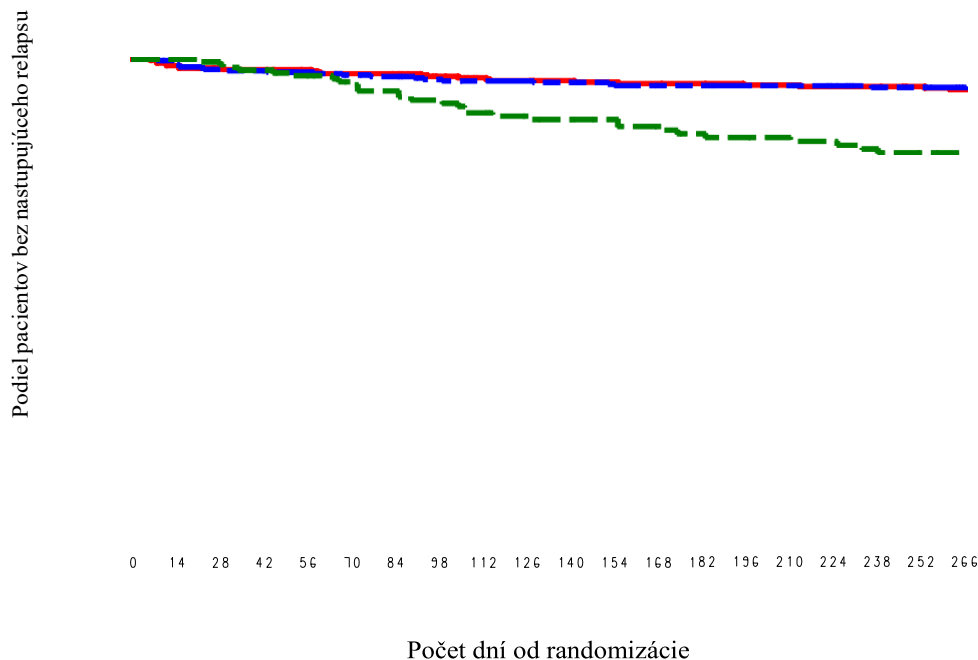
95 % CI (-5,26; 3,99) pre rozdiel v odhadovanom podiele pacientov, s nastupujúcim relapsom koncom 26. týždňa vylúčil vopred definovanú hranicu non-inferiority 11,5 %. Aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg preto nevykazuje horšiu účinnosť než

perorálne tablety aripiprazolu 10 mg až 30 mg.

Odhadovaný podiel pacientov s nastupujúcim relapsom koncom 26. týždňa u aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg bol 7,12 %, čo bolo štatisticky výrazne menej ako pri injekčnom aripiprazole s dlhotrvajúcim účinkom v dávke 50 mg/25 mg (21,80 %, $p = 0,0006$). Potvrdila sa preto nadradenosť aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg nad injekčným aripiprazolom s dlhotrvajúcim účinkom v dávkach 50 mg/25 mg a potvrdila sa platnosť dizajnu štúdie.

Kaplanove-Meierove krivky obdobia od randomizácie do nastupujúceho relapsu v 38. týždni dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej fázy pre aripiprazol ako injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg, perorálny aripiprazol 10 mg až 30 mg a injekčný aripiprazol s dlhotrvajúcim účinkom, 50 mg/25 mg sú zobrazené na obrázku 1.

Obrázok 1 Kaplanov-Meierov graf jednotlivých liekov zaznamenávajúci čas do zhoršenia psychotických príznakov/blížiaceho sa relapsu



POZNÁMKA: ARIP IMD 400/300 mg = aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg; ARIP 10 mg až 30 mg = perorálny aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = injekčný aripiprazol s dlhotrvajúcim účinkom

Non-inferioritu aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg v porovnaní s perorálnym aripiprazolom 10 mg až 30 mg podporujú výsledky analýzy Škály pozitívnych a negatívnych symptómov (positive and negative syndrome scale, PANSS).

Tabuľka 1 Celkové skóre PANSS – Zmena z východiskovej hodnoty po 38. týždeň-LOCF: Randomizovaná vzorka na stanovenie účinnosti ^{a,b}

Celkové skóre PANSS – Zmena z východiskovej hodnoty po 38. týždeň-LOCF: Randomizovaná vzorka na stanovenie účinnosti ^{a,b}			
	Aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním	Perorálny aripiprazol 10 - 30 mg/deň (n = 266)	Injekčný aripiprazol s dlhotrvajúcim účinkom, 50 mg/25 mg (n = 131)

	400 mg/300 mg (n = 263)		
Stredná východisková hodnota (SD)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Stredná zmena (SD)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
P-hodnota	Neaplikovateľné	0,0272	0,0002

a: Negatívne zmeny skóre indikujú zlepšenie.

b: Zahnutí boli iba pacienti s východiskovou hodnotou a s minimálne jednou hodnotou po východiskovej hodnote. P-hodnoty boli odvodené z porovnania pre zmenu východiskovej hodnoty v rámci analýzy kovariančného modelu s liečbou ako premennou a východiskovou hodnotou ako kovarianciou.

Druhé skúšanie bolo 52-týždňové randomizované dvojito zaslepené skúšanie liečby a vysadenia lieku vykonané v Spojených štátoch amerických u dospelých pacientov s diagnózou schizofrénie. Toto skúšanie pozostávalo zo skríningovej fázy a zo 4 liečebných fáz: konverzie, perorálnej stabilizácie, stabilizácie aripiprazolom ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg a dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej fázy. Pacienti spĺňajúci požiadavky na stabilizáciu vo fáze perorálnej stabilizačnej liečby boli zaradení na podávanie jednoducho zaslepeného aripiprazolu ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg a začali stabilizačnú fázu aripiprazolom ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg v trvaní minimálne 12 týždňov a maximálne 36 týždňov. Pacienti spĺňajúci podmienky dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fázy boli náhodne rozdelení v pomere 2 : 1 do dvojito zaslepenej liečby aripiprazolom ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg alebo placebom.

Finálna analýza účinnosti zahŕňala 403 randomizovaných pacientov a 80 zhoršení psychotických príznakov/nástupov relapsu. V skupine s placebom sa u 39,6 % pacientov prejavil nastupujúci relaps, zatiaľ čo v skupine s aripiprazolom ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg sa blížiaci relaps vyskytol u 10 % pacientov. Pacienti v skupine s placebom mali teda 5,03-násobne vyššie riziko relapsu.

Prolaktín

Počas dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej fázy 38-týždňového skúšania sa vyskytol priemerný pokles hladiny prolaktínu z východiskovej hodnoty po poslednú návštevu pre skupinu, ktorej bol podávaný aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg (-0,33 ng/ml) v porovnaní s priemerným nárastom pre skupinu užívajúcu perorálne podávaný aripiprazol vo forme tabliet 10 mg až 30 mg (0,79 ng/ml, $p < 0,01$). Výskyt pacientov s hladinami prolaktínu > 1-násobok hornej hranice normálneho rozsahu (ULN, upper limit of normal) pri aripiprazole ako injekčnej suspenzii s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg bol pri akomkoľvek hodnotení 5,4 % v porovnaní s 3,5 % u pacientov užívajúcich perorálny aripiprazol vo forme tabliet 10 mg až 30 mg.

U mužov bol výskyt vo všeobecnosti vyšší ako u žien v každej liečenej skupine.

Počas dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej fázy 52-týždňového skúšania sa vyskytol priemerný pokles hladiny prolaktínu z východiskovej hodnoty po poslednú návštevu pre skupinu, ktorej bol podávaný aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg (-0,38 ng/ml), v porovnaní s priemerným nárastom pre skupinu, ktorej bolo podávané placebo (1,67 ng/ml). Výskyt pacientov s hladinami prolaktínu > 1- násobok ULN bol 1,9 % u pacientov, ktorí dostávali aripiprazol ako injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg v porovnaní so 7,1 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Akútna liečba schizofrénie u dospelých

Účinnosť aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg u dospelých pacientov s akútnym relapsom schizofrénie bola stanovená v krátkodobom (12-týždňovom), randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní (n = 339).

Primárny koncový ukazovateľ (zmena celkového skóre podľa škály PANSS z východiskovej hodnoty

po 10. týždeň) preukázal, že aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg (n = 167) je výhodnejší ako placebo (n = 172).

Podobne ako celkové skóre podľa škály PANSS, pozitívne aj negatívne skóre podľa subškály PANSS preukázalo tiež zlepšenie (pokles) v porovnaní s východiskovou hodnotou za dané časové obdobie.

Tabuľka 2 Celkové skóre podľa škály PANSS – zmena z východiskovej hodnoty až po 10. týždeň: Randomizovaná vzorka na stanovenie účinnosti

Celkové skóre podľa škály PANSS – zmena z východiskovej hodnoty až po 10. týždeň: Randomizovaná vzorka na stanovenie účinnosti^a		
	Aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg	Placebo
Stredná východisková hodnota (SD)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
LS stredná zmena (SE)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
P-hodnota	< 0,0001	
Liečebný rozdiel^b (95 % IS)	-15,1 (-19,4; -10,8)	

^a Údaje boli analyzované s použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (MMRM, mixed model repeated approach). Analýza zahŕňala iba účastníkov, ktorí boli náhodne pridelení na liečbu, dostali minimálne jednu injekciu a absolvovali meranie účinnosti pri východiskovej hodnote a minimálne jedno meranie účinnosti po východiskovej hodnote.

^b Rozdiel (aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním mínus placebo) v najmenších štvorcoch priemernej zmeny v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Aripiprazol ako injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním preukázal aj štatisticky významné zlepšenie príznakov na základe zmeny skóre globálne vnímanej klinickej závažnosti (Clinical Global Impressions Severity, CGI-S) z východiskovej hodnoty do 10. týždňa.

Fungovanie v osobnom a spoločenskom živote bolo hodnotené pomocou stupnice fungovania v osobnom a spoločenskom živote (PSP, *Personal and Social Performance*). Stupnica PSP je validovaná medicínsky uznaná stupnica, ktorá meria fungovanie v osobnom a spoločenskom živote v štyroch oblastiach: spoločensky užitočné aktivity (napr. práca a štúdium), osobné a spoločenské vzťahy, sebestačnosť a rušivé a agresívne správanie. Preukázal sa štatisticky významný liečebný rozdiel v prospech aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg v porovnaní s placebom v 10. týždni (+7,1, p < 0,0001, 95 % CI: 4,1, 10,1 pomocou modelu ANCOVA (LOCF)).

Bezpečnostný profil bol v súlade so známym bezpečnostným profilom aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg. Vyskytli sa však rozdiely, ktoré boli pozorované pri udržiavacej liečbe schizofrénie. Počas krátkodobého (12-týždňového) randomizovaného dvojito zaslepeného placebom kontrolovaného skúšania u pacientov liečených aripiprazolom ako injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg, príznaky, ktoré mali minimálne dvojnásobnú frekvenciu výskytu v porovnaní s placebom boli nárast telesnej hmotnosti a akatízia. Frekvencia výskytu nárastu telesnej hmotnosti $\geq 7\%$ od východiskovej hodnoty po poslednú návštevu (12. týždeň) bola 21,5 % pri aripiprazole ako injekčnej suspenzii s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg v porovnaní s 8,5 % v skupine dostávajúcej placebo. Akatízia bola najčastejšie pozorovaným EPS príznakom (skupina dostávajúca injekčný aripiprazol s predĺženým uvoľňovaním 11,4 % a skupina dostávajúca placebo 3,5 %).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim injekčný aripiprazol s predĺženým uvoľňovaním u schizofrénie vo všetkých

podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia aripiprazolu do systémového obehu je po podaní aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg pomalá a predĺžená z dôvodu nízkej rozpustnosti častíc aripiprazolu. Priemerný polčas absorpcie aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním je 28 dní. Absorpcia aripiprazolu z intramuskulárnej depotnej liekovej formy úplne zodpovedala intramuskulárnej štandardnej liekovej forme (s okamžitým uvoľňovaním). Hodnoty C_{max} po úprave dávky pre depotnú liekovú formu boli približne 5 % C_{max} pri intramuskulárnej štandardnej liekovej forme. Po podaní jednej dávky aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg do deltoideho a sedacieho svalu bola miera absorpcie (AUC) podobná pre obidve miesta vpichu, rýchlosť absorpcie (C_{max}) však bola vyššia po podaní do deltoideho svalu. Po podaní viacerých intramuskulárnych dávok sa koncentrácie aripiprazolu v plazme postupne zvyšujú na maximálnu plazmatickú koncentráciu pri mediáne t_{max} 7 dní pri podaní do sedacieho svalu a 4 dni pri podaní do deltoideho svalu. Koncentrácie v rovnovážnom stave pre typického účastníka boli dosiahnuté po štvrtej dávke pri obidvoch miestach podania. Menšie zvýšenie koncentrácie ako dávke úmerné zvýšenie koncentrácie aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu a AUC parametrov sú pozorované po injekcii aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg podávanej raz mesačne.

Distribúcia

Na základe výsledkov zo skúšaní s perorálne podávaným aripiprazolom sa aripiprazol distribuuje široko do celého tela so zjavným objemom distribúcie 4,9 l/kg, čo znamená rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu. Pri terapeutických koncentráciách sa aripiprazol a dehydro-aripiprazol vo viac ako 99 % viažu na sérové proteíny, pričom sa primárne viažu 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. Po podaní viacnásobnej dávky aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg predstavuje dehydro-aripiprazol, aktívny metabolit, približne 29,1 % až 32,5 % AUC aripiprazolu v plazme.

Eliminácia

Po podaní viacnásobnej dávky aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg alebo 300 mg je stredný polčas terminálnej eliminácie aripiprazolu 46,5 dní alebo 29,9 dní, pravdepodobne z dôvodu kinetických vlastností obmedzených rýchlosťou absorpcie. Po jednotlivých perorálnych dávkach aripiprazolu označeného [^{14}C] 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.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

Pacienti so známou zníženou metabolickou aktivitou CYP2D6

Na základe hodnotenia farmakokinetických vlastností aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg u populácie bol celkový telesný klírens aripiprazolu 3,71 l/h u pacientov so známou normálnou metabolickou aktivitou CYP2D6 a približne 1,88 l/h (približne o 50 % nižší) u pacientov so známou zníženou metabolickou aktivitou CYP2D6 (pre odporúčanie dávky pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Po perorálnom podaní aripiprazolu sa nepreukázali žiadne rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach aripiprazolu medzi zdravými staršími osobami a mladšími dospelými osobami. Podobne

pri analýze farmakokinetických vlastností aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg u populácie pacientov trpiacich schizofréniou sa nepreukázal žiaden zjavný vplyv veku.

Pohlavie

Po perorálnom podaní aripiprazolu sa nepreukázali žiadne rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach aripiprazolu medzi zdravými mužmi a ženami. Podobne pri analýze farmakokinetických vlastností aripiprazolu ako injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním 400 mg/300 mg u populácie počas klinických štúdií u pacientov trpiacich schizofréniou sa nepreukázal žiaden klinicky významný vplyv pohlavia.

Fajčenie

Hodnotenie farmakokinetických vlastností populácie s perorálnym aripiprazolom nepreukázalo výskyt žiadnych klinicky relevantných vplyvov fajčenia na farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu.

Rasa

Hodnotenie farmakokinetických vlastností populácie nepreukázalo výskyt žiadnych rozdielov spojených s rasou vo farmakokinetike aripiprazolu.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií jednej dávky perorálne podávaného aripiprazolu boli farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu podobné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ako u mladých zdravých jedincov.

Porucha funkcie pečene

Štúdia jednej dávky perorálne podávaného aripiprazolu osobám s rôznymi stupňami cirhózy pečene (Child-Pughove triedy A, B a C) neodhalila výrazný vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu, avšak štúdia zahŕňala iba 3 pacientov s cirhózou pečene triedy C, čo nie je dostatočné na odvodenie záverov o ich metabolickej kapacite.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologický profil aripiprazolu podávaného testovaným zvieratám vo forme intramuskulárnej injekcie je všeobecne podobný profilu po perorálnom podaní pri porovnateľných plazmatických hladinách. Pri intramuskulárnej injekcii sa však v mieste vpichu objavila zápalová reakcia a pozostávala z granulomatózneho zápalu, ložísk (uložené liečivo), celulárnych infiltrátov, edému (opuch) a u opíc z fibrózy. Tieto účinky postupne vymizli spolu s ukončením dávkovania.

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

Perorálny aripiprazol

Pri perorálnom aripiprazole boli toxikologicky významné účinky pozorované iba pri dávkach alebo expozíciách, ktoré dostatočne presahovali maximálnu dávku u ľudí alebo expozíciu, čo naznačuje, že tieto účinky majú len obmedzený alebo žiadny význam pre klinickú prax. Zahŕňali adrenokortikálnu toxicitu u potkanov závislú na dávke po 104 týždňoch perorálneho podávania približne 3- až 10-násobku priemernej hodnoty AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí a zvýšený výskyt adrenokortikálnych karcinómov a kombinovaných adrenokortikálnych adenómov/karcinómov u samíc potkanov pri približne 10-násobku priemernej hodnoty AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí. Najvyššia netumorogénna expozícia u samíc potkanov bola približne 7- násobok expozície odporúčanej dávky u ľudí.

Doplňujúcim nálezom bola cholelitiáza ako následok precipitácie sulfátových konjugátov hydroxymetabolitov aripiprazolu v žlči opíc po opakovanom perorálnom dávkovaní 25 mg/kg/deň až 125 mg/kg/deň alebo približne 16 až 81-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí na základe mg/m².

Koncentrácie sulfátových konjugátov hydroxy-aripiprazolu v ľudskej žlči v najvyššej navrhovanej dávke 30 mg denne však netvorili viac ako 6 % koncentrácie v žlči stanovenej u opíc v 39 týždňovej štúdie a sú výrazne nižšie (6 %) ako hranice ich *in vitro* rozpustnosti.

V štúdiách opakovanej dávky u mladých potkanov a psov bol profil toxicity aripiprazolu porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých zvierat a nevyskytol sa dôkaz neurotoxicity alebo nežiaducich účinkov na vývoj.

Na základe kompletného rozsahu štandardných testov genotoxicity sa aripiprazol nepokladá za genotoxický. Aripiprazol v reprodukčných štúdiách toxicity nepoškodil fertilitu.

Vývojová toxicita vrátane oneskorenej osifikácie plodu závislej na dávke a možných teratogénnych účinkov, bola pozorovaná u potkanov pri dávkach spôsobujúcich subterapeutické expozície (na základe AUC) a u králikov pri dávkach spôsobujúcich expozície približne 3- a 11-násobne vyššie ako priemerná hodnota AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke. Zistilo sa, že dávky podobné tým, ktoré vyvolali vývojovú toxicitu boli toxické aj pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

karmelóza, sodná soľ

manitol

dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát

hydroxid sodný

Vehikulum: voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Suspenzia má byť injekčne aplikovaná okamžite po rekonštitúcii, možno ju však uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 6 hodín v injekčnej liekovke.

Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita v stave pripravenom na použitie bola stanovená na 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvárania/rekonštitúcie nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má okamžite použiť. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania v stave pripravenom na použitie sú na zodpovednosti používateľa. Rekonštituovanú suspenziu neuchovávajte v injekčnej striekačke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka

Injekčná liekovka zo skla typu I s laminovanou gumovou zátkou a zapečatená tmavomodrým vyklápacím hliníkovým viečkom.

Vehikulum

3 ml injekčná liekovka zo skla typu I s laminovanou gumovou zátkou a zapečatená vyklápacím hliníkovým viečkom.

Samostatné balenie

Naplnené a zapečatené injekčné liekovky (prášok a vehikulum) sú spolu zabalené v plastovej vaničke spolu s jednou 3 ml injekčnou striekačkou typu Luer lock s pripojenou hypodermickou bezpečnostnou injekčnou ihlou veľkosti 21 G x 38 mm (1,5 palca), jednou 3 ml jednorazovou injekčnou striekačkou typu Luer lock, jedným adaptérom na injekčnú liekovku, jednou hypodermickou bezpečnostnou ihlou veľkosti 23 G x 25 mm (1 palec), jednou hypodermickou bezpečnostnou ihlou veľkosti 22 G x 38 mm (1,5 palca) a jednou hypodermickou bezpečnostnou ihlou veľkosti 21 G x 55 mm (2 palce).

Multibalenie

Balenie obsahujúce 3 samostatné balenia.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčnú liekovku riadne pretrepávajte minimálne 30 sekúnd, kým suspenzia nebude vyzerat' homogénna, mútna, mliečne biela až sivobiela.

Ak sa injekcia nepodá okamžite po rekonštitúcii, pred podaním injekcie injekčnú liekovku minimálne 60 sekúnd riadne pretrepávajte, aby sa obsah resuspendoval.

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

Úplné pokyny na používanie a zaobchádzanie s Aripiprazolom STADA sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa (informácie určené pre zdravotníckych pracovníkov).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

68/0364/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026