SÚHRN CharaKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **NázOv LIEKU**

Asduter 15 mg tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZloŽenIE**

Každá tableta obsahuje 15 mg aripiprazolu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 73,94 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEková forma**

Tableta

Svetlo žlté, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami, veľkosti 6,8 – 7,2 mm.

**4. Klinické údaje**

**4.1 Terapeutické indikácie**

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

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

Asduter je indikovaná na liečbu stredne ťažkých a 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

*Dospelý*

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

Asduter je účinný v rozsahu dávky od 10 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 Asduteru 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.

*Prevencia 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 zvážiť na základe klinického stavu.

*Pediatrická populácia*

*Schizofrénia u dospievajúcich vo veku 15 rokov a starších*: odporúčaná dávka Asduteru je 10 mg/deň podávaná podľa dávkovacej schémy raz denne, bez ohľadu na príjem potravy. Liečba má začať s dávkou 2 mg 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).

Asduter je účinný v dávkovom rozsahu od 10 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.

Asduter 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 dospievajúcich vo veku 13 rokov a starších:* odporúčaná denná dávka Asduteru je 10 mg/deň podávaná podľa dávkovacej schémy raz denne, bez ohľadu na príjem potravy. Liečba sa má začať s dávkou 2 mg 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 symptómov a nesmie prekročiť 12 týždňov. Lepšia účinnosť pri vyšších dávkach než je denná dávka 10 mg, sa nedokázala, a denná dávka 30 mg sa spája s podstatne vyššou incidenciou významných nežiaducich účinkov vrátane príhod súvisiacich s extrapyramídovými symptómami, somnolenciou, únavou a prírastkom telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Dávky vyššie než 10 mg/deň sa majú preto používať len vo výnimočných prípadoch a so starostlivým klinickým sledovaním (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

V prípade, že sa titrácia nedá dosiahnuť s dostupnými dávkami, použite prosím vhodný alternatívny produkt s rovnakým liečivom vo vhodnej dávke.

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

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

*Tiky súvisiace s Tourettovým syndrómom*: bezpečnosť a účinnosť aripiprazolu u detí a dospievajúcich od 6 do 18 rokov nebola doteraz stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

*Pacienti s poruchou funkcie pečene*

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

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

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

*Starší ľudia*

Účinnosť Asduteru v liečbe schizofrénie a 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 dráhu 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 má dávka aripiprazolu 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 má dávka aripiprazolu zvýšiť. Keď sa induktor CYP3A4 vysadí z kombinovanej liečby má sa dávka aripiprazolu znížiť na odporúčanú dávku (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Asduter tablety sú určené na perorálne použitie.

* 1. **Kontraindikácie**

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

* 1. **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. Výsledky epidemiologickej štúdie naznačili, že nie je zvýšené riziko suicidality po aripiprazole v porovnaní s inými antipsychotikami u dospelých pacientov so schizofréniou alebo bipolárnou poruchou.

Na vyhodnotenie tohto rizika u mladších pacientov (do veku 18 rokov) nie sú dostatočné pediatrické údaje, no pri atypických antipsychotikách vrátane aripiprazolu je preukázané, že riziko samovraždy pretrváva dlhšie než prvé 4 týždne liečby.

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 hypotenziu (dehydratácia, hypovolémia a liečba antihypertenzívnymi liekmi) alebo hypertenziou zahŕňajúcou akcelerovanú alebo malígnu.

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

Abnormality vedenia

V klinických štúdiách s aripiprazolom bola incidencia QT predĺženia porovnateľná s placebom. Tak ako aj iné antipsychotiká, aripiprazol sa má opatrne používať u pacientov s rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu.

Tardívna dyskinéza

V jednoročných alebo v kratších klinických skúšaniach boli počas liečby aripiprazolom menej často hlásené prípady akútnej dyskinézy vzniknutej počas liečby. Pokiaľ sa u pacienta užívajúceho Asduter objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy má sa zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Tieto príznaky sa môžu postupom času zhoršovať, alebo môžu vzniknúť dokonca aj po prerušení liečby.

Iné extrapyramídové symptómy

V klinických skúšaniach s deťmi a dospievajúcimi s aripiprazolom sa pozorovala akatízia a parkinsonizmus. Ak sa objavia prejavy a symptómy iných extrapyramídových symptómov u pacienta užívajúceho Asduter má sa zvážiť zníženie dávky a starostlivý klinický monitoring.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je potenciálne fatálny komplex symptómov súvisiaci s podávaním antipsychotických liekov. V klinických skúšaniach 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 (nepravidelný pulz alebo krvný tlak, tachykardia, diaforéza a srdcová arytmia). Medzi ďalšie znaky môže patriť zvýšená hodnota kreatínfosfokinázy, myoglobinúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Avšak, vyskytla sa tiež zvýšená kreatín fosfokináza a rabdomyolýza nie nevyhnutne spojená s NMS. Ak u pacientov vzniknú prejavy a príznaky svedčiace o NMS, alebo ak pacienti budú mať nevysvetliteľnú vysokú horúčku bez ďalších klinických prejavov NMS, užívanie všetkých antipsychotík vrátane Asduteru sa musí prerušiť.

Záchvat

V klinických skúšaniach boli počas liečby aripiprazolom hlásené menej časté prípady záchvatov. Aripiprazol sa preto má podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú epilepsiu v anamnéze, alebo ktorí majú stavy súvisiace so záchvatmi.

Starší pacienti s psychózou spojenou s demenciou

*Zvýšenie mortality*

V troch placebom kontrolovaných štúdiách (n = 938; priemerný vek: 82,4 rokov; rozsah: 56-99 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 pôvodom buď kardiovaskulárna (napr. srdcové zlyhanie, náhla smrť) alebo infekčná (napr. pneumónia).

*Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie*

V tých istých štúdiách boli u pacientov hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie (napr. mŕtvica, prechodný ischemický záchvat) vrátane smrteľných prípadov (priemerný vek: 84 rokov; rozsah: 78-88 rokov). Celkove 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 štúdii s fixnou dávkou, bol významný vzťah reakcie na dávku pre cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie u pacientov liečených aripiprazolom.

Asduter nie je indikovaný pre liečbu psychózy spojenej s demenciou.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Hyperglykémia v niektorých prípadoch extrémna a spojená s ketoacidózou alebo hyperosmolárnou kómou alebo smrťou bola hlásená u pacientov liečených atypickými antipsychotikami zahŕňajúcimi aripiprazol. 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 antipsychotikami nie sú dostupné. Pacienti liečení inými antipsychotikami zahŕňajúcimi Asduter 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.

Hypersenzitivita

Podobne ako u iných liekov sa hypersenzitívne reakcie charakterizované alergickými symptómami môžu vyskytnúť pri aripiprazole (pozri časť 4.8).

Prírastok telesnej hmotnosti

Prírastok telesnej hmotnosti je všeobecne pozorovateľný u pacientov so schizofréniou a bipolárnou mániou kvôli komorbiditám, užívaniu antipsychotík, o ktorých je známe, že spôsobujú prírastok telesnej hmotnosti, nesprávnemu 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 skúšaniach sa nepreukázalo, že aripiprazol spôsobuje klinicky významné zvýšenie telesnej hmotnosti u dospelých (pozri časť 5.1). V klinických skúšaniach 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 a iné antipsychoticky aktívne látky sa majú používať opatrne u pacientov s rizikom aspiračnej pneumónie.

Patologické hráčstvo

Po uvedení lieku na trh sú hlásenia patologického hráčstva, ktoré sa hlásili u pacientov, ktorým bol predpísaný aripiprazol, a to bez ohľadu na to, či mali títo pacienti patologické hráčstvo v predošlej anamnéze. Pacienti s patologickým hráčstvom v predošlej anamnéze môžu mať zvýšené riziko a majú sa starostlivo monitorovať (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).

Laktóza

Asduter obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, Lapp laktátovej deficiencie alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú tento liek užívať.

Pacienti s komorbiditou ADHD

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

* 1. **Liekové a iné interakcie**

V dôsledku antagonizmu α1-adrenergných receptorov môže aripiprazol zvyšovať účinok niektorých antihypertenzív.

Vzhľadom na primárne účinky aripiprazolu na CNS sa zvýšená pozornosť musí venovať užívaniu 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 Asduteru

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

Aripiprazol je metabolizovaný mnohopočetnými dráhami 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 Cmax boli nezmenené. Hodnoty AUC aktívneho metabolitu dehydroaripiprazolu sa znížili o 32 % a hodnoty Cmax o 47 %. Dávka Asduteru sa má znížiť približne na polovicu predpísanej dávky, ak sa má Asduter 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 Cmax o 37 %. Hodnoty AUC dehydro-aripiprazolu sa zvýšili o 77 % a hodnoty Cmax 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 Asduterom, možný úžitok pre pacienta musí prevažovať nad potenciálnymi rizikami. V prípade súbežného podávania ketokonazolu s Asduterom sa má dávka Asduteru znížiť približne na polovicu predpísanej dávky. U ďalších silných inhibítorov CYP3A4 ako sú itrakonazol a inhibítory HIV-proteáz je možné očakávať podobné účinky, a preto sa má použiť podobné zníženie dávkovania.

Po vysadení inhibítora CYP2D6 alebo CYP3A4 sa má dávka Asduteru zvýšiť na úroveň pred zahájením sprievodnej terapie.

Pri súbežnom používaní slabých inhibítorov CYP3A4 (napr. diltiazem alebo escitalopram) alebo CYP2D6 s aripiprazolom sa môže očakávať mierne zvýšenie koncentrácie aripiprazolu.

*Karbamazepín a ďalšie induktory CYP3A4*

Po súbežnom podávaní karbamazepínu, silného induktora CYP3A4, bol geometrický priemer hodnôt Cmax nižší o 68 % a hodnôt AUC o 73 % pre aripiprazol v porovnaní s aripiprazolom (30 mg) podávaným samostatne. Podobne, geometrický priemer hodnôt Cmax dehydro-aripiprazolu bol pri súbežnom podávaní karbamazepínu nižší o 69 % a hodnôt AUC o 71 % ako bol geometrický priemer po liečbe samostatným aripiprazolom.

Dávka Asduteru sa má zdvojnásobiť, ak sa má podávať súbežne s karbamazepínom. U ďalších silných induktorov CYP3A4 (ako sú rifampicín, rifabutín, fenytoín, fenobarbital, primidon, 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 Asduteru znížiť na odporúčanú dávku.

*Valproát a lítium*

Pri súbežnom podávaní aripiprazolu buď s valproátom alebo lítiom, nenastala žiadna klinicky významná zmena v koncentráciách aripiprazolu.

*Sérotonínový syndróm*

U pacientov užívajúcich aripiprazol sa hlásili prípady sérotonínového syndrómu a možné prejavy a symptómy tohto stavu sa môžu objaviť najmä v prípadoch súčasného používania s inými sérotonergickými liečivami, ako sú SSRI/SNRI alebo s liečivami, o ktorých je známe, že zvyšujú koncentrácie aripiprazolu (pozri časť 4.8).

Potenciál Asduteru pre ovplyvnenie iných liekov

V klinických štúdiách nemali dávky aripiprazolu 10-30 mg/deň nijaký významný vplyv na metabolizmus substrátov 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.

* 1. **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 nevylúčili možnosť vývojovej toxicity (pozri časť 5.3). Pacientkam sa má 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.

Laktácia

Aripiprazol sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Pacientkam sa má odporučiť, aby nedojčili, ak užívajú aripiprazol.

* 1. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tak ako u ostatných antipsychotík, pacienti musia byť opatrní pri obsluhovaní nebezpečných strojov, vrátane motorových vozidiel, pokiaľ si nie sú dostatočne istí tým, že aripiprazol na nich nemá nepriaznivý účinok. Niektorí pediatrickí pacienti s bipolárnou poruchou typu I majú zvýšenú incidenciu somnolencie a únavy (pozri časť 4.8).

* 1. **Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytli častejšie (≥ 1/100) ako u placeba alebo boli identifikované ako pravdepodobné medicínsky významné nežiaduce reakcie (\*).

Frekvencia uvedená nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: časté (≥ 1/100 až < 1/10) a menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100).

|  |
| --- |
| **Poruchy endokrinného systému**  *Menej časté:* hyperprolaktinémia |
| **Psychické poruchy**  *Časté:* nepokoj, insomnia, úzkosť  *Menej časté:* depresia\*  *Neznáme:* agresivita |
| **Poruchy nervového systému**  *Časté:* extrapyramídová porucha, akatízia, tremor, závrat, somnolencia, sedácia, bolesť hlavy |
| **Poruchy oka**  *Časté:* rozmazané videnie  *Menej časté*: diplopia, fotofóbia  *Neznáme:* okulogyrická kríza |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**  *Menej časté:* tachykardia\* |
| **Poruchy ciev**  *Menej časté:* ortostatická hypotenzia\* |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**  *Menej časté:* štikútanie |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu**  *Časté:* dyspepsia, vracanie, nevoľnosť, zápcha, hypersekrécia slín |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**  *Časté:* únava |

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hyperprolaktinémia

Pri používaní aripiprazolu v rámci klinických skúšaní a po uvedení na trh sa pre schválenú indikáciu (indikácie) pozorovalo zvýšenie aj zníženie sérovej hladiny prolaktínu v porovnaní s východiskovou hodnotou (časť 5.1).

Extrapyramídové symptómy (EPS)

*Schizofrénia* – v dlhodobom 52 týždňov trvajúcom kontrolovanom skúšaní mali pacienti liečený aripiprazolom celkovo nižšiu incidenciu (25,8%) EPS zahŕňajúcich parkinsonizmus, akatíziu, dystóniu a dyskinézu v porovnaní s pacientmi liečenými haloperidolom (57,3%). V dlhodobom 26 týždňov trvajúcom placebom kontrolovanom skúšaní bola 19 % incidencia EPS u pacientov liečených aripiprazolom a 13,1 % u pacientov liečených placebom. V inom dlhodobom 26 týždňov trvajúcom 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 trvajúcom kontrolovanom skúšaní mali pacienti liečení aripiprazolom incidenciu EPS 23,5 % a pacienti liečení haloperidolom 53,3 %. V inom 12 týždňov trvajúcom skúšaní mali pacienti liečení ariprazolom incidenciu EPS 26,6 % a pacienti liečení lítiom 17,6 %. V dlhodobom 26 týždňov trvajúcom 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*

Class efekt - symptómy dystónie, predĺžené abnormálne kontrakcie svalových skupín, sa môžu objaviť u citlivých jedincov počas prvých niekoľkých dní liečby. Dystonické symptómy 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 vo vyšších dávkach podávaných antipsychotických liekov prvej generácie.

Zvýšené riziko akútnej dystónie je pozorované u mužov a mladších vekových skupín.

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.

Ďalšie zistenia

Medzi nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že súvisia s liečbou antipsychotikami a ktoré boli hlásené aj počas liečby aripiprazolom, patrí neuroleptický malígny syndróm, tardívna dyskinéza, záchvat, cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie a zvýšenie mortality u starších dementných pacientov, hyperglykémia a diabetes mellitus (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

*Dospievajúci so schizofréniou vo veku 15 rokov a starší*

V krátkodobej placebom kontrolovanej klinickej štúdii zahŕňajúcej 302 dospievajúcich (od 13 - 17 rokov) so schizofréniou, frekvencia a typ nežiaducich účinkov boli podobné ako tie u dospelých, okrem nasledovných reakcií, ktoré boli hlásené častejšie u dospievajúcich užívajúcich aripiprazol ako u dospelých užívajúcich aripiprazol (a častejšie ako u dospelých užívajúcich placebo): somnolencia/sedácia a extrapyramídová porucha boli hlásené ako veľmi časté (≥ 1/10), suchosť v ústach, zvýšená chuť do jedla a ortostatická hypotenzia boli hlásené ako časté (≥ 1/100 až < 1/10).

Bezpečnostný profil v 26 týždňovej otvorenej rozšírenej štúdii bol podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v krátkodobej, placebom kontrolovanej štúdii.

V súhrne populácie dospievajúcich so schizofréniou (od 13 až 17 rokov) s expozíciou až do 2 rokov bol výskyt nízkych hladín prolatínu v sére u žien (< 3 ng/ml) 29,5 % a u mužov (< 2 ng/ml) 48,3 %.

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

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

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

Nasledovné nežiaduce účinky 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 (10-17 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 %.

Po uvedení lieku na trh

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené počas post-marketingového sledovania. Frekvencia týchto udalostí nie je známa (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

|  |  |
| --- | --- |
| *Poruchy krvi a lymfatického systému:* | leukopénia, neutropénia, trombocytopénia |
| *Poruchy imunitného systému:* | alergická reakcia, (napr. anafylaktická reakcia, angioedém vrátane opuchnutého jazyka, edém jazyka, edém tváre, pruritus alebo urtikária) |
| *Poruchy endokrinného systému:* | hyperglykémia, diabetes mellitus, diabetická ketoacidóza, diabetická hyperosmolárna kóma |
| *Poruchy metabolizmu a výživy:* | prírastok telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti, anorexia, hyponatriémia |
| *Psychické poruchy:* | agitácia, nervozita, patologické hráčstvo; pokus o samovraždu, samovražedné predstavy, dokončená samovražda (pozri časť 4.4) |
| *Poruchy nervového systému:* | poruchy reči, neuroleptický malígny syndróm (NMS), grand mal kŕče, sérotonínový syndróm |
| *Poruchy srdca a srdcovej činnosti:* | QT predĺženie, ventrikulárna arytmia, náhla nevysvetliteľná smrť, zástava srdca, *torsades de pointes*, bradykardia |
| *Poruchy ciev:* | synkopa, hypertenzia, venózny tromboembolizmus (vrátane pľúcnej embólie a hlbokej žilovej trombózy) |
| *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:* | orofaryngeálny spazmus, laryngospazmus, aspiračná pneumónia |
| *Poruchy gastrointestinálneho traktu:* | pankreatitída, dysfágia, abdominálne ťažkosti, žalúdkové ťažkosti, hnačka |
| *Poruchy pečene a žlčových ciest:* | zlyhanie pečene, žltačka, hepatitída, zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT), zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST), zvýšenie gamaglutamyltransferázy (GGT), zvýšenie alkalickej fosfatázy |
| *Poruchy kože a podkožného tkaniva:* | vyrážka, fotosenzitívna reakcia, alopécia, hyperhidróza |
| *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:* | rabdomyolýza, myalgia, stuhnutosť |
| *Poruchy obličiek a močovej sústavy:* | močová inkontinencia, močová retencia |
| *Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období:* | novorodenecký syndróm z vysadenia lieku (pozri časť 4.6) |
| *Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:* | priapizmus |
| *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:* | poruchy regulácie telesnej teploty (napr. hypotermia, pyrexia), bolesť na hrudníku, periférny edém |
| *Laboratórne a funkčné vyšetrenia:* | zvýšenie kreatínfosfokinázy, zvýšenie krvného cukru, kolísanie glukózy v krvi, zvýšenie glykozylovaného hemoglobínu |

**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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. **Predávkovanie**

Prejavy a symptómy

V klinickom skúšaní a v post-marketingovom období bolo identifikované náhodné alebo zámerné akútne predávkovanie samotným aripiprazolom u dospelých pacientov s odhadovanou dávkou do 1 260 mg bez smrteľných následkov. Potenciálne medicínsky dôležité sledované prejavy a príznaky zahŕňali letargiu, zvýšenie krvného tlaku, somnolenciu, tachykardiu, nauzeu, vracanie a hnačku. Okrem toho bolo hlásené náhodné predávkovanie samotným aripiprazolom (do 195 mg) u detí bez smrteľných následkov. Medzi potenciálne medicínsky závažné prejavy a príznaky patrila prechodná strata vedomia a extrapyramídové symptómy.

Liečba predávkovania

Liečba predávkovania sa má zamerať na podpornú liečbu, zabezpečenie voľných dýchacích ciest, oxygenáciu a ventiláciu a na liečbu príznakov. Musí sa zvážiť možnosť pôsobenia ďalších liekov. Preto sa má okamžite začať monitorovanie kardiovaskulárneho systému vrátane priebežného elektrokardiografického monitorovania na odhalenie možných arytmií. Po akomkoľvek potvrdenom alebo 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 Cmax aripiprazolu asi o 41 % a hodnoty AUC asi o 51 %, čo poukazuje na to, že živočíšne 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**

* 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 kombináciou čiastočného agonizmu dopamínových D2 a sérotonínových 5HT1A receptorov a antagonizmu sérotonínových 5HT2A 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 D2 a D3, sérotonínovým 5HT1A a 5HT2A receptorom a miernu afinitu k dopamínovým D4, sérotonínovým 5HT2c a 5HT7, alfa-1 adrenergným a histamínovým H1 receptorom. Aripiprazol preukázal miernu afinitu aj k miestu spätného vychytávania sérotonínu a nepreukázal žiadnu znateľnú 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 do 30 mg podávané jedenkrát denne zdravým jedincom po dobu 2 týždňov vyvolali dávkovo závislú redukciu väzby 11C-raklopridu, ligandu D2/D3 receptora na caudatus a putamen zistenú pozitrónovou emisnou tomografiou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Schizofrénia

V troch krátkodobých (4 až 6 týždňových) placebom kontrolovaných štúdiách zahŕňajúcich 1228 dospelých schizofrenických pacientov s pozitívnymi alebo negatívnymi symptómami sa aripiprazol spájal so štatisticky významnými väčšími zlepšeniami v psychotických symptómoch v porovnaní s placebom.

Asduter je účinný v udržiavaní klinického zlepšenia počas pokračovania 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 obidvoch skupinách (aripiprazol 77 % a haloperidol 73 %). Celkový konečný pomer bol signifikantne vyšší u pacientov liečených aripiprazolom (43 %) než u pacientov liečených haloperidolom (30 %). Ako sekundárny koncový ukazovateľ bolo použité aktuálne skóre na hodnotiacej škále zahŕňajúcej PANSS a Montgomeryho-Asbergovu hodnotiacu škálu depresie, 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, HDL a LDL.

* Celkový cholesterol: incidencia zmien hladín z normálnej (< 5,18 mmol/l) na vysokú (≥ 6,22 mmol/l) bola 2,5 % pre aripiprazol a 2,8 % pre placebo a priemerná zmena oproti bazálnej hladine bola -0,15 mmol/l (95 % CI:-0,182, -0,115) pre aripiprazol a -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,148, -0,066) pre placebo.
* hladina triglyceridov nalačno: incidencia zmien hladín z normálnej (< 1,69 mmol/l) na vysokú (≥ 2,26 mmol/l) bola 7,4 % pre aripiprazol a 7,0 % pre placebo a priemerná zmena oproti bazálnej hladine bola -0,11 mmol/l (95 %CI: -0,182, -0,046) pre aripiprazol a -0,07 mmol/l (95 %CI: -0,148, 0,007) pre placebo.
* HDL: incidencia zmien hladín z normálnej (≥ 1,04 mmol/l) na nízku (< 1,04 mmol/l) bola 11,4 % pre aripiprazol a 12,5 % pre placebo a priemerná zmena oproti bazálnej hladine bola -0,03 mmol/l (95% CI:-0,046, -0,017) pre aripiprazol a -0,04 mmol/l (95 % CI: -0,056, -0,022) pre placebo.
* hladina LDL nalačno: incidencia zmien hladín z normálnej (< 2,59 mmol/l) na vysokú (≥ 4,14 mmol/l) bola 0,6 % pre aripiprazol a 0,7 % pre placebo a priemerná zmena oproti bazálnej hladine bola -0,09 mmol/l (95 % CI:-0,139, -0,047) pre aripiprazol a -0,06 mmol/l (95 % CI: -0,116, -0,012) pre placebo.

*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 symptómov počas 3 týždňov. Tieto skúšania zahŕňali pacientov s psychotickými príznakmi alebo bez nich a s priebehom v rýchlych cykloch alebo bez neho.

V jednej 3-týždňovej placebom kontrolovanej monoterapeutickej štúdii 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 štúdii 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 malo pridanie aripiprazolu ako adjuvantnej terapie za následok lepšiu účinnosť v znížení manických symptómov ako monoterapia lítiom alebo valproátom.

V 26-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii nasledovanej 74-týždňovým rozšírením štúdie u manických pacientov, ktorí dosiahli remisiu pri liečbe aripiprazolom 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 štúdii u pacientov so súčasnou manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I, ktorý dosiahli pretrvávajúcu remisiu (Y-MRS a MADRS celkové skóre ≤ 12) pri liečbe aripiprazolom (10 mg/deň až 30 mg/deň) pridávaným k lítiu alebo valproátu počas 12. po sebe nasledujúcich týždňoch, pridaný 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. Pridaný aripiprazol preukázal lepšiu účinnosť ako placebo podľa sekundárne sledovaného parametra CGI-BP skóre závažnosti ochorenia (mánia).

V tomto skúšaní boli pacienti zaradení skúšajúcimi do dvoch skupín buď do otvorenej monoterapie s lítiom alebo valproátom na zistenie čiastočnej odpovede. 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 dospievajúcich*

V 6-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní zahŕňajúcom 302 dospievajúcich pacientov (13-17 rokov) so schizofréniou s pozitívnymi alebo negatívnymi symptómami sa aripiprazol spájal so štatisticky významnejším zlepšením psychotických symptómov v porovnaní s placebom.

Pri subanalýze dospievajúcich 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 štúdii.

*Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I u detí a dospievajúcich*

Aripiprazol sa skúmal v 30-týždňovom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, do ktorého bolo zaradených 296 detí a dospievajúcich (10-17 rokov), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV 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 placebu v zmene medzi východiskovým stavom a 4. týždňom a 12. týždňom. V následnej (post-hoc) analýze bolo zlepšenie voči placebu očividnejšie u pacientov so spojenou komorbiditou ADHD v porovnaní so skupinou bez ADHD, kde sa nezistil žiaden rozdiel voči placebu. Prevencia rekurencie nie je dokázaná.

**Tabuľka 1: Priemerné zlepšenie voči východiskovému stavu skóre YMRS v psychiatrickej komorbidite**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Psychiatrické**  **komorbidity** | 4. týždeň | 12. týždeň | **ADHD** | 4. týždeň | 12. týždeň |
| Aripiprazol 10 mg (n=48) | 14.9 | 15.1 | Aripiprazol 10 mg (n=44) | 15.2 | 15.6 |
| Aripiprazol 30 mg (n=51) | 16.7 | 16.9 | Aripiprazol 30 mg (n=48) | 15.9 | 16.7 |
| Placebo (n=52)a | 7.0 | 8.2 | Placebo (n=47)b | 6.3 | 7.0 |
| **Bez psychiatrickej komorbidity** | 4. týždeň | 12. týždeň | **Bez ADHD** | 4. týždeň | 12. týždeň |
| Aripiprazol 10 mg (n=27) | 12.8 | 15.9 | Aripiprazol 10 mg (n=37) | 12.7 | 15.7 |
| Aripiprazol 30 mg (n=25) | 15.3 | 14.7 | Aripiprazol 30 mg (n=30) | 14.6 | 13.4 |
| Placebo (n=18) | 9.4 | 9.7 | Placebo (n=25) | 9.9 | 10.0 |

a n=51 v 4. týždni

b n=46 v 4. týždni

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 skúšaniach [jedna variabilná dávka (2-15 mg/deň) a jedna fixná dávka (5, 10 alebo 15 mg/deň)] a v jednom 52-týždňovom otvorenom klinickom skúšaní. Dávkovanie v týchto klinických skúšaniach 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 menej ako 13 rokov. Aripiprazol preukázal štatisticky významnú superioritu účinnosti v porovnaní s placebom v podškále 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 skúšaniach 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, dlhodobom udržiavacom klinickom skúšaní. Po 13.-26. týždňoch stabilizácie aripiprazolom (2-15 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 replasov 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 symptómy 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 štúdii s použitím dizajnu s pevnou dávkou na základe telesnej hmotnosti v liečenej skupine v rozsahu dávky 5 mg/deň až 20 mg/deň a s úvodnou dávkou 2 mg. Pacienti boli vo veku 7 - 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 úvodnej dávke 2 mg v 10-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii vykonanej v Južnej Kórei. Pacienti boli vo veku 6 - 18 rokov a dosahovali základnú hodnotu priemerného skóre 29 podľa TTS-YGTSS. Skupina, ktorá užívala aripiprazol, preukázala zlepšenie hodnoty TTS-YGTSS na hodnotu 14,97 zo základnej hodnoty do 10. týždňa v porovnaní so zlepšením na hodnotu 9,62 v skupine užívajúcej placebo.

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

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

* 1. **Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Aripiprazol sa dobre vstrebáva a vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do 3-5 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 než 99 % s väzbou hlavne na albumín.

Biotransformácia

Aripiprazol sa v rozsiahlej miere metabolizuje v pečeni prevažne tromi biotransformačnými dráhami: dehydrogenáciou, hydroxyláciou a N-dealkyláciou. Na základe *in vitro* štúdií sú enzýmy CYP3A4 a CYP2D6 zodpovedné za dehydrogenáciu a hydroxyláciu aripiprazolu a N-dealkylácia je katalyzovaná enzýmom CYP3A4. Aripiprazol tvorí hlavný podiel lieku v systémovom obehu. V rovnovážnom stave predstavuje aktívny metabolit, dehydro-aripiprazol, asi 40 % 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 zistenej v moči a približne 60 % v stolici. Menej ako 1 % nezmeneného aripiprazolu sa vylúčilo močom a približne 18 % sa vylúčilo v nezmenenej forme stolicou.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

*Pediatrická populácia*

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

*Starší pacienti*

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 a rasa*

Farmakokinetické populačné vyhodnotenie neodhalilo žiadne klinicky podstatné rozdiely súvisiace s rasou alebo účinky fajčenia na farmakokinetiku 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 pečeňovou cirhózou triedy C, čo je nedostatočné na vyvodenie záverov na základe ich metabolickej kapacity.

* 1. **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 než je maximálna dávka alebo expozícia u ľudí, čo poukazuje na to, že tieto účinky boli obmedzené alebo nemali význam pre klinické použitie. Tieto účinky zahŕňali: dávkovo závislú adrenokortikálnu toxicitu (kumulácia pigmentu lipofuscínu a/alebo strata parenchymálnych buniek) u potkanov po 104 týždňoch pri dávke od 20 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 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-aripiprazolu v ľudskej žlči pri najvyššej navrhovanej dávke 30 mg denne však neboli vyššie ako 6 % koncentrácií v žlči zistených u opíc v 39 týždňovej štúdii a boli značne pod (6 %) limitmi ich rozpustnosti *in vitro*.

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

Na základe kompletného rozsahu štandardných testov genotoxicity sa aripiprazol nepokladá za genotoxický. Aripiprazol 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**

Monohydrát laktózy

Kukuričný škrob

Mikrokryštalická celulóza

Hydroxypropylcelulóza

Stearát horečnatý

Žltý oxid železitý (E172)

Koloidný oxid kremičitý

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení HDPE liekovky: 56 dní bez špeciálnych teplotných podmienok na uchovávanie.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v originálnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Podmienky uchovávania po otvorení HDPE liekovky, pozri časť 6.3.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/Alu/PVC-Alu Blister : 28, 56, 98 tabliet v škatuľke.

HDPE fľaša s LDPE bezpečnostným uzáverom proti neoprávnenej manupulácii s vloženým vysušovadlom s poréznym silikagélom SMG: 28, 56 tabliet.

HDPE polyetylénové fľaše s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom, so záručným krúžkom a vloženým vysušovadlom: 28, 56 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

**7. DrŽiteĽ rozhodnutia O REGISTRÁCII**

Vipharm S.A.

9, A. i F. Radziwiłłów Str.

05-850 Ożarów Mazowiecki

Poľsko

1. **REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

68/0192/15-S

1. **DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:22. júla 2015

1. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2020