

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aripiprazol Teva 10 mg orodispergovateľné tablety
Aripiprazol Teva 15 mg orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg aripiprazolu.
Pomocná látka so známym účinkom: 3,0 mg aspartámu (E951) v tablete.

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 15 mg aripiprazolu.
Pomocná látka so známym účinkom: 4,5 mg aspartámu (E951) v tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta

10 mg

Ružovo až svetloružovo sfarbené, okrúhle tablety plochého tvaru so skosenými hranami s označením „10“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane. Priemer je 7,1 mm.

15 mg

Svetložltá sfarbená, okrúhle tablety plochého tvaru so skosenými hranami s označením „15“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane. Priemer je 8,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Schizofrénia

Odporúčaná počiatočná dávka aripiprazolu je 10 mg/deň alebo 15 mg/deň s udržiavacou dávkou 15 mg/deň podávaná v dávkovacej schéme jedenkrát denne bez ohľadu na príjem potravy. Aripiprazol je účinný v rozsahu dávky od 10 mg/deň do 30 mg/deň. Zvýšená účinnosť pri dávkach vyšších ako denná dávka 15 mg nebola preukázaná, aj keď jednotliví pacienti môžu mať prínos z vyššej dávky. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 30 mg.

Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I

Odporúčaná počiatočná dávka aripiprazolu je 15 mg podávaná raz denne bez ohľadu na príjem potravy v monoterapii alebo kombinovanej terapii (pozri časť 5.1). Niektorí pacienti môžu mať prínos z vyššej dávky. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 30 mg.

Prevenčia 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 rovnakou dávkou. 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 aripiprazolu je 10 mg/deň podávaná podľa dávkovacej schémy raz denne, bez ohľadu na príjem potravy. Liečba má začať s dávkou 2 mg (napr. použitím perorálneho roztoku) 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).

Aripiprazol je účinný v dávkovacom rozsahu od 10 mg/deň do 30 mg/deň. Zvýšená účinnosť vyššími dávkami ako je denná dávka 10 mg, nebola preukázaná, hoci jednotliví pacienti môžu mať prínos z vyššej dávky.

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

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

odporúčaná dávka aripiprazolu je 10 mg/deň podávaná podľa dávkovacej schémy raz denne, bez ohľadu na príjem potravy. Liečba sa má začať s dávkou 2 mg (napr. použitím perorálneho roztoku) prvé 2 dni, titrovanou na 5 mg ďalšie 2 dni, aby sa dosiahla odporúčaná denná dávka 10 mg.

Dĺžka liečby má byť minimálne potrebná na kontrolu príznakov a nesmie presiahnuť 12 týždňov.

Lepšia účinnosť pri vyšších dávkach ako je denná dávka 10 mg nebola preukázaná a denná dávka 30 mg sa spája s podstatne vyššou incidenciou významných nežiaducich reakcií, vrátane príhod súvisiacich s extrapyramídovými príznakmi, somnolenciou, únavou a prírastkom telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Dávky vyššie ako 10 mg/deň sa majú preto používať len vo výnimočných prípadoch a pod starostlivým klinickým sledovaním (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Mladší pacienti majú zvýšené riziko vzniku nežiaducich príhod spojené s užívaním aripiprazolu.

Aripiprazol sa preto neodporúča užívať u pacientov mladších ako 13 rokov (pozri časti 4.8 a 5.1).

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť odporúčania,

pretože dostupné údaje nie sú dostatočné. U týchto pacientov má byť dávkovanie stanovené s opatrnosťou. Maximálna denná dávka 30 mg sa však musí u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene podávať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť aripiprazolu v liečbe schizofrénie alebo manických epizód 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 pacientok ženského pohlavia v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia (pozri časť 5.2).

Fajčenie

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

Úprava dávkovania pri interakciách

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

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

Spôsob podávania

Orodispergovateľné tablety na perorálne použitie.

Orodispergovateľná tableta sa má dať do úst na jazyk, kde sa rýchlo rozpustí v slinách. Môže sa užiť s tekutinou alebo bez nej. Odstránenie neporušenej orodispergovateľnej tablety z úst je obtiažne. Orodispergovateľná tableta je krehká, a preto sa musí vziať okamžite po otvorení blistra. Alebo sa tableta rozpustí vo vode a vytvorená suspenzia sa vypije.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Samovražedné sklony

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

Kardiovaskulárne poruchy

Aripiprazol sa má u pacientov so známou kardiovaskulárnou chorobou (anamnéza infarktu myokardu alebo ischemickej choroby srdca, srdcové zlyhanie alebo poruchy prenosu srdcového vzruchu), cerebrovaskulárnou chorobou, podmienkami, ktoré môžu mať vplyv na pacientov s predispozíciou k hypertenzii (dehydratácia, hypovolémia a liečba antihypertenzívnymi liekmi) alebo hypertenziou, vrátane akcelerovanej alebo malígnej, používať s opatrnosťou.

Pri liečbe antipsychotikami boli hlásené prípady venózneho trombembolizmu (VTE). Pred a počas liečby aripiprazolom sa majú stanoviť rizikové faktory VTE a vykonať preventívne opatrenia, pretože u pacientov liečených antipsychotikami sú často prítomné získané rizikové faktory VTE.

Predĺženie QT intervalu

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

Tardívna dyskinéza

V klinických skúšaniach trvajúcich jeden rok alebo menej boli počas liečby aripiprazolom hlásené zriedkavé prípady dyskinézy vzniknutej počas liečby. Pokiaľ sa u pacienta užívajúceho aripiprazol objavia znaky a príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Tieto príznaky sa môžu postupom času zhoršovať, alebo môžu vzniknúť dokonca aj po prerušení liečby.

Iné extrapyramídové príznaky

V klinických skúšaniach s aripiprazolom u pediatrickej populácie sa pozorovala akatízia a parkinsonizmus. Ak sa objavia znaky a príznaky iných extrapyramídových príznakov u pacienta užívajúceho aripiprazol, má sa zvážiť zníženie dávky a starostlivý klinický monitoring.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

NMS je potenciálne fatálny komplex príznakov súvisiaci s podávaním antipsychotík. 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, myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Boli hlásené tiež zvýšenie kreatínfosfokinázy a rabdomyolýza, ktoré neboli nevyhnutne spojené s NMS. Ak u pacienta vzniknú znaky a príznaky svedčiacie o NMS, alebo ak má vysokú horúčku z nevysvetliteľných dôvodov, bez ďalších klinických prejavov NMS, užívanie všetkých antipsychotík vrátane aripiprazolu sa musí prerušiť.

Záchvaty

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

Starší pacienti s psychózou spojenou s demenciou

Zvýšenie mortality

V troch placebom kontrolovaných skúšaniach (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 pacientmi liečenými placebom. Výskyt smrti u pacientov liečených aripiprazolom bol 3,5 % v porovnaní s 1,7 % v placebo skupine. Aj keď príčiny smrti boli rôzne, zdá sa, že väčšina úmrtí mala kardiovaskulárny (napr. srdcové zlyhanie, náhla smrť) alebo infekčný (napr. pneumónia) pôvod (pozri časť 4.8).

Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie

V tých istých skúšaniach boli u pacientov hlásené cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie (napr. mŕtvica, prechodný ischemický záchvat) vrátane úmrtí (priemerný vek: 84 rokov; rozsah: 78-88 rokov).

Celkovo boli v týchto skúšaníach hlásené u 1,3 % pacientov liečených aripiprazolom cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie v porovnaní s 0,6 % pacientov liečených placebom. Tento rozdiel nebol štatisticky významný. V jednom z týchto skúšaní, v skúšaní s fixnou dávkou, bol však významný vzťah medzi dávkou a cerebrovaskulárnymi nežiaducimi reakciami u pacientov liečených aripiprazolom (pozri časť 4.8).

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

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Hyperglykémia, v niektorých prípadoch mimoriadna a spojená s ketoacidózou alebo hyperosmolárnou kómou alebo smrťou bola hlásená u pacientov liečených atypickými antipsychotikami vrátane aripiprazolu. Rizikové faktory, ktoré môžu u pacientov s predispozíciou viesť k vážnym komplikáciám, zahŕňajú obezitu a rodinnú anamnézu diabetu. V klinických skúšaníach s aripiprazolom neboli významné rozdiely vo výskyte nežiaducich reakcií súvisiacich s hyperglykémiou (vrátane diabetes) alebo v abnormálnych laboratórnych hodnotách glykémie v porovnaní s placebom. Priame porovnania presných odhadov rizika nežiaducich reakcií súvisiacich s hyperglykémiou u pacientov liečených aripiprazolom a inými antipsychotikami nie sú dostupné. Pacienti liečení inými antipsychotikami, vrátane aripiprazolu majú byť sledovaní na znaky 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 kvôli zhoršeniu kontroly glukózy (pozri časť 4.8).

Hypersenzitivita

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

Prírastok telesnej hmotnosti

U pacientov so schizofréniou a bipolárnou mániou je zvyčajne pozorovaný prírastok telesnej hmotnosti vzhľadom ku 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 bol hlásený prírastok telesnej hmotnosti u pacientov užívajúcich aripiprazol. Je to zvyčajne u pacientov s významnými rizikovými faktormi, ako je diabetes, porucha štítnej žľazy alebo adenóm hypofýzy v anamnéze. V klinických skúšaníach sa nepreukázalo, že aripiprazol spôsobuje klinicky významný prírastok telesnej hmotnosti u dospelých (pozri časť 5.1). V klinických skúšaníach u dospievajúcich pacientov s bipolárnou mániou bolo preukázané spojenie aripiprazolu s prírastkom telesnej hmotnosti po 4 týždňoch liečby. 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 boli spojené s používaním antipsychotík, vrátane aripiprazolu. Aripiprazol a ďalšie účinné látky antipsychotík sa majú používať u pacientov s rizikom aspiračnej pneumónie s opatrnosťou.

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 túžbe, kompulzívneho nakupovania, prejedania sa alebo kompulzívneho jedenia, či iných nutkaní počas užívania aripiprazolu. Majte na pamäti, že príznaky kontroly impulzov môžu súvisieť s existujúcim ochorením, v niektorých prípadoch však bolo hlásené, že nutkania prestali po znížení dávky alebo po prerušení užívania liekov. Ak nie sú poruchy kontroly impulzov rozpoznané, môžu viesť k ujme pacienta a ďalších osôb. Ak sa u pacienta vyskytnú tieto nutkania počas užívania aripiprazolu, zvážte zníženie dávky alebo prerušenie užívania lieku (pozri časť 4.8).

Pacienti s komorbiditou poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)

Napriek vysokej frekvencii komorbidity bipolárnej poruchy typu I a ADHD sú dostupné veľmi

obmedzené údaje o bezpečnosti súbežného používania aripiprazolu a stimulancií, preto ak sa tieto lieky podávajú súbežne, je potrebná mimoriadna opatrnosť.

Pády

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

Pomocná látka so známym účinkom

10mg

Tento liek obsahuje 3,0 mg aspartámu v každej z orodispergovateľných tabliet.

15 mg

Tento liek obsahuje 4,5 mg aspartámu v každej z orodispergovateľných tabliet.

Aspartám je zdroj fenylalanínu. Môže to byť škodlivé pre pacientov s fenylketonúriou (PKU).

4.5 Liekové a iné interakcie

V dôsledku antagonizmu α 1-adrenergických receptorov má aripiprazol potenciál zvyšovať účinok niektorých antihypertenzív.

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

Pri súbežnom podávaní aripiprazolu s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie QT intervalu alebo nerovnováhu elektrolytov sa má postupovať s opatrnosťou.

Potenciál iných liekov ovplyvniť aripiprazol

Blokátor tvorby žalúdočnej kyseliny, antagonist H₂ receptorov famotidín, znižuje rýchlosť absorpcie aripiprazolu, ale tento účinok nie je považovaný za klinicky významný.

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

Chinidín a ďalšie inhibítory CYP2D6

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

Ketokonazol a ďalšie inhibítory CYP3A4

V klinickom skúšaní so zdravými jedincami zvýšil silný inhibítor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC aripiprazolu o 63 % a hodnoty C_{max} o 37 %. Hodnoty AUC dehydro-aripiprazolu sa zvýšili o 77 % a hodnoty C_{max} o 43 %. U pomalých metabolizérov CYP2D6 môže súbežné použitie silných inhibítorov CYP3A4 viesť k vyšším plazmatickým koncentráciám aripiprazolu oproti tým, ktoré sú u rýchlych metabolizérov CYP2D6. Pokiaľ sa uvažuje o súbežnom podávaní ketokonazolu alebo iných silných inhibítorov CYP3A4 s aripiprazolom, potenciálny prínos pre pacienta musí prevažovať nad potenciálnymi rizikami. V prípade súbežného podávania ketokonazolu s aripiprazolom sa má dávka aripiprazolu znížiť približne na polovicu predpísanej dávky. U ďalších silných inhibítorov CYP3A4 ako sú itraconazol a inhibítory HIV-proteáz je možné očakávať podobné účinky, preto sa má použiť podobné zníženie dávkovania (pozri časť 4.2).

Po vysadení inhibítora CYP2D6 alebo CYP3A4 sa má dávka aripiprazolu zvýšiť na úroveň pred začatím súbežnej terapie.

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

Karbamazepín a ďalšie induktory CYP3A4

Po súbežnom podávaní karbamazepínu, silného induktora CYP3A4 a perorálneho aripiprazolu pacientom so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou, bol geometrický priemer hodnôt C_{max} aripiprazolu nižší o 68 % a AUC o 73 % v porovnaní s aripiprazolom (30 mg) podávaným samostatne. Podobne bol pri súbežnom podávaní karbamazepínu geometrický priemer hodnôt C_{max} dehydro-aripiprazolu nižší o 69 % a AUC o 71 % ako bol geometrický priemer po liečbe samostatným aripiprazolom.

Pri súbežnom podávaní aripiprazolu s karbamazepínom sa má dávka aripiprazolu zdvojnásobiť. Pri súbežnom podávaní aripiprazolu a ďalších silných induktorov CYP3A4 (ako sú rifampicín, rifabutín, fenytoín, fenobarbital, primidón, efavirenz, nevirapín a Ľubovník bodkovaný) môže byť očakávaný podobný účinok, preto sa má použiť podobné zvýšenie dávkovania. Po vysadení silných induktorov CYP3A4 sa má dávka aripiprazolu znížiť na odporúčanú dávku.

Valproát a lítium

Pri súbežnom podávaní aripiprazolu s valproátom alebo lítiom nenastala žiadna klinicky významná zmena v koncentráciách aripiprazolu a preto nie je pri podávaní valproátu alebo lítia s aripiprazolom potrebná úprava dávky.

Potenciál aripiprazolu ovplyvniť iné lieky

V klinických štúdiách nemali dávky aripiprazolu 10 mg/deň - 30 mg/deň žiaden 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.

Sérotonínový syndróm

U pacientov užívajúcich aripiprazol boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu a možné prejavy a príznaky tohto stavu sa môžu objaviť najmä v prípadoch súbežného používania s inými sérotonergickými liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SSRI/SNRI) alebo s liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú koncentrácie aripiprazolu (pozri časť 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované skúšania aripiprazolu u gravidných žien. Boli hlásené vrodené anomálie; avšak príčinná súvislosť s aripiprazolom nebola stanovená. Štúdie na zvieratách nemohli vylúčiť možnosť vývojovej toxicity (pozri časť 5.3). Pacientkam sa musí odporučiť, aby svojmu lekárovi oznámili, že sú gravidné alebo ak počas liečby aripiprazolom graviditu plánujú.

Vzhľadom na nedostatočné informácie o bezpečnosti u ľudí a obavám vyvolaných reprodukčnými štúdiami na zvieratách sa tento liek nemá užívať počas gravidity, pokiaľ očakávaný prínos liečby zreteľne neprevýši potenciálne riziko pre plod.

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

Dojčenie

Aripiprazol/metabolity sa vylučuje/ú do materského mlieka u ľudí. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu aripiprazolom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

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

4.7 Ovpłyvnenie 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 profilu bezpečnosti

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Výskyt nežiaducich účinkov lieku (ADR, z angl. adverse drug reactions) spojených s liečbou aripiprazolom je uvedený v tabuľke nižšie. Tabuľka vychádza z nežiaducich udalostí hlásených počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení na trh.

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

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

	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia Neutropénia Trombocytopénia
Poruchy imunitného systému			Alergická reakcia (napr. anafylaktická reakcia, angioedém vrátane napuchnutého jazyka, edému jazyka, edému tváre, vyrážky alergického pôvodu alebo urtikária)
Poruchy endokrinného systému		Hyperprolaktinémia Znížená hladina prolaktínu v krvi	Diabetická hyperosmolárna kóma Diabetická ketoacidóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Diabetes mellitus	Hyperglykémia	Hyponatriémia Anorexia
Psychické poruchy	Insomnia Úzkosť Nepokoj	Depresia Hypersexualita	Pokus o samovraždu, samovražedné predstavy, dokončená samovražda (pozri časť 4.4) Patologické hráčstvo

			Poruchy kontroly impulzov Prejedanie sa Kompulzívne nakupovanie Poriománia Agresivita Agitovanosť Nervozita
Poruchy nervového systému	Akatízia Extrapiramídová porucha Tremor Bolesť hlavy Sedácia Somnolencia Závrat	Tardívna dyskinéza Dystónia Syndróm nepokojných nôh	Neuroleptický malígny syndróm Záchvat typu grand mal Sérotonínový syndróm Poruchy reči
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Diplopia Fotofóbia	<u>Okulogyrická kríza</u>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia	Náhla nevysvetliteľná smrť <i>Torsades de pointes</i> Ventrikulárne arytmie Zástava srdca Bradykardia
Poruchy ciev		Ortostatická hypotenzia	Venózna trombembólia (vrátane pľúcnej embólie a trombózy hlbokých žíl) Hypertenzia Synkopa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Štikútanie	Aspiračná pneumónia Laryngospazmus Orofaryngeálny spazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha Dyspepsia Nauzea Hypersekrécia slín Vracanie		Pankreatitída Dysfágia Hnačka Abdominálne ťažkosti Žalúdočné ťažkosti
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zlyhanie pečene Hepatitída Žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka Fotosenzitívna reakcia Alopécia Hyperhidróza Reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi [Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Rabdomyolýza Myalgia Stuhnutosť
Poruchy obličiek a močových ciest			Močová inkontinencia Retencia moču
Stavy v gravidite, v			Syndróm z vysadenia lieku u

šestonedelí a perinatálnom období			novorodencov (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava		Porucha regulácie teploty (napr. hypotermia, pyrexia) Bolesť v hrudníku Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Zníženie telesnej hmotnosti Prírastok telesnej hmotnosti Zvýšenie alanínaminotransferázy Zvýšenie aspartátaminotransferázy Zvýšenie gamaglutamyltransferázy Zvýšenie alkalické fosfatázy Predĺženie QT intervalu Zvýšenie glukózy v krvi Zvýšenie glykozylovaného hemoglobínu Kolísanie glukózy v krvi Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy

Opis vybraných nežiaducich reakciíDospelí*Extrapyramídové príznaky (EPS)*

Schizofrénia - v dlhodobom 52 týždňov trvajúcom kontrolovanom skúšaní mali pacienti liečení aripiprazolom celkovo nižšiu incidencia (25,8 %) EPS zahŕňajúcich parkinsonizmus, akatíziu, dystóniu a dyskinezu 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 u bipolárnej poruchy typu I - v 12 týždňov trvajúcom kontrolovanom skúšaní mali pacienti liečení aripiprazolom incidencia EPS 23,5 % a pacienti liečení haloperidolom 53,3 %. V inom 12 týždňov trvajúcom skúšaní mali pacienti liečení aripiprazolom incidencia EPS 26,6 % a pacienti liečení lítium 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 skúšaní bola u bipolárnych pacientov liečených aripiprazolom incidencia akatízie 12,1 % a u pacientov liečených placebom 3,2 %. U pacientov so schizofróniou liečených aripiprazolom bola incidencia akatízie 6,2 % a u pacientov liečených placebom 3,0 %.

Dystónia

Účinok liekovej triedy: u citlivých jedincov sa môžu počas prvých niekoľkých dní liečby objaviť príznaky dystónie, predĺžené abnormálne kontrakcie svalových skupín. Príznaky dystónie 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, vyskytujú sa častejšie a s väčšou závažnosťou s vysokou účinnosťou a pri vyšších dávkach prvej generácie antipsychotických liekov. Zvýšené riziko akútnej dystónie je pozorované u mužov a mladších vekových skupín.

Prolaktín

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

Laboratórne parametre

Porovnanie medzi aripiprazolom a placebom v pomere pacientov, u ktorých sa vyskytli potenciálne klinicky významné zmeny v bežných laboratórnych a lipidových parametroch (pozri časť 5.1), neodhalili žiadne medicínsky dôležité rozdiely. Zvýšenie CPK (kreatínfosfokinázy) zvyčajne prechodné a asymptomatické bolo pozorované u 3,5 % pacientov liečených aripiprazolom v porovnaní s 2,0 % pacientov liečených placebom.

Pediatrická populácia

Dospievajúci so schizofréniou vo veku 15 rokov a starší

V krátkodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní zahŕňajúcom 302 dospievajúcich (od 13 až 17 rokov) so schizofréniou bola frekvencia a typ nežiaducich reakcií podobné tým u dospelých, okrem nasledovných reakcií, ktoré boli hlásené častejšie u dospievajúcich užívajúcich aripiprazol ako u dospelých užívajúcich aripiprazol (a častejšie ako placebo): somnolencia/sedácia a extrapyramídová porucha, ktoré boli hlásené ako veľmi časté ($\geq 1/10$), suchosť v ústach, zvýšená chuť do jedla a ortostatická hypotenzia, ktoré boli hlásené ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Bezpečnostný profil 26 týždňového otvoreného rozšíreného skúšania bol podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v krátkodobom placebom kontrolovanom skúšaní.

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

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

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

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

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

Nasledovné nežiaduce reakcie mali pravdepodobný vzťah s odpoveďou na dávku; extrapyramídová porucha (incidencia pri 10 mg bola 9,1 %; pri 30 mg 28,8 % a pri placebe 1,7 %); a akatízia (incidencia pri 10 mg bola 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 a po placebe 0,2 kg a 2,3 kg.

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 %.

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

Prejavy a príznaky

V klinickom skúšaní a po uvedení lieku na trh bolo identifikované náhodné alebo zámerné akútne predávkovania samotným aripiprazolom u dospelých pacientov s odhadovanou dávkou do 1 260 mg bez úmrtí. Potenciálne medicínsky dôležité sledované znaky a príznaky zahŕňali letargiu, zvýšenie krvného tlaku, somnolenciu, tachykardiu, nauzeu, vracanie a hnačku. Získali sa aj hlásenia náhodného predávkovania samotným aripiprazolom (do 195 mg) u detí bez úmrtí. Medzi potenciálne medicínsky závažné znaky a príznaky patrili somnolencia, prechodná strata vedomia a extrapyramídové príznaky.

Liečba predávkovania

Liečba predávkovania má byť zameraná na podpornú liečbu, zabezpečenie voľných dýchacích ciest, okysličenie a ventiláciu, a na liečbu príznakov. Má sa zväžiť možnosť pôsobenia ďalších liekov.

Okamžite sa má preto začať monitorovanie kardiovaskulárneho systému, vrátane priebežného elektrokardiografického monitorovania na odhalenie možných arytmií. Po potvrdenom predávkovaní alebo podozrení na predávkovanie aripiprazolom má pokračovať starostlivý lekársky dohľad a monitorovanie pacienta, kým sa nezotaví.

Živočíšne uhlie (50 g) podané jednu hodinu po užití aripiprazolu znížilo C_{max} aripiprazolu asi o 41 % a AUC asi o 51 %, čo poukazuje na skutočnosť, že živočíšne uhlie môže byť účinné pri liečbe predávkovania.

Hemodialýza

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné antipsychotiká. ATC kód N05AX12.

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že účinnosť aripiprazolu u schizofrénie a bipolárnej poruchy typu I je sprostredkovaná prostredníctvom kombinácie čiastočného agonizmu dopamínových D₂ a sérotonínových 5HT_{1A} receptorov a antagonizmu sérotonínových 5HT_{2A} receptorov. Aripiprazol preukázal antagonistické vlastnosti dopamínergnej hyperaktivity na zvieracích modeloch a agonistické vlastnosti dopamínergnej hypoaktivity na zvieracích modeloch. Aripiprazol preukázal *in vitro* vysokú väzbovú afinitu k dopamínovým D₂ a D₃, sérotonínovým 5HT_{1A} a 5HT_{2A} receptorom a miernu afinitu k dopamínovým D₄, sérotonínovým 5HT_{2C} a 5HT₇, alfa-1 adrenergným a histamínovým H₁ receptorom. Aripiprazol preukázal miernu afinitu aj k miestu spätného vychytávania sérotonínu a nepreukázal žiadnu afinitu k muskarínovým receptorom. Interakcia s inými receptormi ako dopamínovými a receptormi sérotonínového podtypu môže vysvetľovať niektoré z ďalších klinických účinkov aripiprazolu.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg podané jedenkrát denne zdravým jedincom po dobu 2 týždňov vyvolali dávkovo závislú redukciu väzby ¹¹C-raklopridu, ligandu D₂/D₃ receptora na caudatus a putamen zistenú pozitronovou emisnou tomografiou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí

Schizofrénia

V troch krátkodobých (4 až 6 týždňových) placebom kontrolovaných skúšaní zahŕňajúcich 1 228 dospelých pacientov so schizofréniou, s pozitívnymi alebo negatívnymi príznakmi sa aripiprazol spájal so štatisticky významne výraznejšími zlepšeniami pri psychotických príznakoch v porovnaní s placebom.

Aripiprazol je účinný pri udržiavaní klinického zlepšenia v priebehu kontinuálnej terapie u dospelých pacientov, ktorí reagovali na počiatočnú liečbu. V haloperidolom kontrolovanom skúšaní bol pomer reagujúcich pacientov udržiujúcich citlivosť na liek počas 52 týždňov podobný v oboch skupinách (aripiprazol 77 % a haloperidol 73 %). Celkový konečný pomer bol výrazne vyšší u pacientov liečených aripiprazolom (43 %) ako u pacientov liečených haloperidolom (30 %).

Ako sekundárny koncový ukazovateľ bolo použité aktuálne skóre na hodnotiacej škále zahŕňajúcej PANSS a Montgomeryho-Asbergovu hodnotiacu škálu depresie (MADRS - *Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale*), ktorá ukazovala významné zlepšenie oproti haloperidolu.

V 26-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní u stabilizovaných dospelých pacientov s chronickou schizofréniou aripiprazol významne znížil mieru relapsu, 34 % v skupine s aripiprazolom a 57 % v skupine s placebom.

Prírastok telesnej hmotnosti

V klinických skúšaní sa nepreukázalo, že aripiprazol vyvoláva klinicky významný 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 výrazne menej pacientov minimálne 7 % prírastok telesnej hmotnosti oproti počiatočnej hodnote (t.j. prírastok najmenej 5,6 kg pri počiatočnej hmotnosti ~80,5 kg) pri aripiprazole (n = 18 alebo 13 % hodnotených pacientov) v porovnaní s olanzapínom (n = 45 alebo 33 % hodnotených pacientov).

Lipidové parametre

V súhrnnej analýze lipidových parametrov z placebom kontrolovaných klinických skúšaní u dospelých nepreukázal aripiprazol klinicky významné zmeny v hladinách celkového cholesterolu, triglyceridov, lipoproteíny s vysokou hustotou (HDL) a lipoprotein s nízkou hustotou (LDL).

Prolaktín

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

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

Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I

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

V 3-týždňovom placebom kontrolovanom monoterapeutickom skúšaní s fixným dávkovaním zahŕňajúcim 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 skúšaní u pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I s psychotickými príznakmi alebo bez nich, aripiprazol preukázal lepšiu účinnosť v porovnaní s placebom v 3. týždni a

pretrvávajúce účinky porovnateľné s lítium alebo haloperidolom v 12. týždni. Aripiprazol taktiež preukázal porovnateľný pomer pacientov so symptomatickou remisiou mánie ako lítium alebo haloperidol v 12. týždni.

V 6-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní zahŕňajúcom pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I s psychotickými príznakmi alebo bez nich, ktorí čiastočne nereagovali na monoterapiu lítium 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 lítium alebo valproátom.

V 26-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní, predĺženom o 74-týždňov u manických pacientov, ktorí dosiahli remisiu na aripiprazol počas stabilizačnej fázy pred randomizáciou, aripiprazol preukázal lepšiu účinnosť ako placebo v prevencii bipolárnej rekurencie, najmä v prevencii rekurencie mánie, ale nepreukázal lepšiu účinnosť v prevencii rekurencie depresie v porovnaní s placebom.

V 52-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov so súčasnou manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu (Young Mania Rating Scale [Y-MRS] a MADRS s celkovým skóre ≤ 12) na aripiprazol (10 mg/deň až 30 mg/deň) pridávaný k lítium alebo valproátu počas 12. po sebe nasledujúcich týždňoch, pridávaný aripiprazol preukázal lepšiu účinnosť v prevencii bipolárnej rekurencie so 46 % znížením rizika (hazard ratio: 0,54) ako placebo a so 65 % znížením rizika (hazard ratio: 0,35) v prevencii rekurencie mánie oproti pridávanému placebo, ale nepreukázal lepšiu účinnosť ako placebo v prevencii rekurencie depresie. Pridávaný aripiprazol preukázal lepšiu účinnosť ako placebo podľa sekundárne sledovaného parametra Clinical Global Impression - Bipolar version (CGI-BP) skóre závažnosti ochorenia (mánie).

V tomto skúšaní boli pacienti zaradení skúšajúcimi buď do otvorenej monoterapie s lítium alebo s valproátom na zistenie čiastočného nereagovania na liečbu. Pacienti boli stabilizovaní počas najmenej 12. po sebe nasledujúcich týždňov kombináciou aripiprazolu a rovnakého stabilizátora nálady.

Stabilizovaní pacienti boli následne randomizovaní na pokračujúcu liečbu rovnakým stabilizátorom nálady s dvojito zaslepeným podávaním aripiprazolu alebo placeba. V randomizačnej fáze boli určené štyri podskupiny so stabilizátorom nálady: aripiprazol + lítium, aripiprazol + valproát; placebo + lítium; placebo + valproát.

Miera rekurencie akejkoľvek epizódy nálady v ramene s adjuvantnou liečbou, podľa Kaplan-Meiera, bola 16 % pre aripiprazol + lítium a 18 % pre aripiprazol + valproát oproti 45 % pre placebo + lítium a 19 % pre placebo + valproát.

Pediatrická populácia

Schizofrénia u dospelých

V 6-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní zahŕňajúcom 302 dospelých pacientov (od 13 až 17 rokov) so schizofréniou s pozitívnymi alebo negatívnymi príznakmi sa aripiprazol spájal so štatisticky významnejším zlepšením psychotických príznakov v porovnaní s placebom.

Pri subanalýze dospelých pacientov medzi 15-tým až 17-tým rokom, ktorí predstavujú 74 % celkovej zaradenej populácie, sa zachovanie účinku pozorovalo dlhšie ako počas 26-týždňového otvoreného predĺženého skúšania.

V 60- až 89-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u dospelých účastníkov (n = 146, vek od 13 až 17 rokov) trpiacich schizofréniou bol prítomný štatisticky významný rozdiel v rýchlosti relapsu psychotických príznakov v skupine liečenej aripiprazolom (19,39 %) a v skupine, ktorej bolo podávané placebo (37,50 %). Odhadovaný pomer rizika (HR) bol 0,461 (95 % interval spoľahlivosti, 0,242 až 0,879) v celkovej populácii. V analýze podskupín bol odhadovaný pomer rizika 0,495 u účastníkov vo veku 13 až 14 rokov v porovnaní s 0,454 u účastníkov vo veku 15 až 17 rokov. Odhadovaný pomer rizika v skupine mladších pacientov (od 13 až 14 rokov) však nebol presný, pretože odzrkadľoval nízky počet účastníkov v tejto skupine (aripiprazol, n = 29, placebo, n = 12) a interval spoľahlivosti pre tento odhad (v rozsahu 0,151 až 1,628) neumožnil vykonať závery na základe účinku liečby. V porovnaní s 95 % intervalom spoľahlivosti pre pomer rizika (HR) v podskupine starších pacientov (aripiprazol, n = 69, placebo, n = 36), interval bol v rozsahu 0,242 až 0,879, čo umožňovalo vykonať záver týkajúci sa účinku liečby u starších pacientov.

Manické epizódy pri bipolárnej poruche typu I u detí a dospelých

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

Aripiprazol bol superiórny v celkovom skóre YMRS oproti placebo v zmene medzi východiskovým stavom a 4. týždňom a 12. týždňom. V následnej (post-hoc) analýze bolo zlepšenie oproti placebo výraznejšie u pacientov so spojenou komorbiditou ADHD v porovnaní so skupinou bez ADHD, kde sa nezistil žiaden rozdiel oproti placebo. Prevencia rekurencie nebola preukázaná.

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 placebo.

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

Aripiprazol sa skúmal u pacientov vo veku 6 až 17 rokov v dvoch 8-týždňových placebom kontrolovaných klinických skúšaní (v jednom s flexibilnou dávkou (2 mg/deň až 15 mg/deň) a v jednom s fixnou dávkou (5 mg/deň, 10 mg/deň alebo 15 mg/deň)) a v jednom 52-týždňovom otvorenom klinickom skúšaní. Počiatočné dávkovanie v týchto klinických skúšaní bolo 2 mg/deň, po jednom týždni sa zvýšilo na 5 mg/deň 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 vyššiu účinnosť v porovnaní s placebo v podškále Podráždenosti v zozname odchýlok správania (Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Klinický význam tohto zistenia však nebol stanovený. Bezpečnostný profil zahŕňal zvýšenie telesnej hmotnosti a zmeny hladín prolaktínu.

Trvanie dlhodobej štúdie bezpečnosti bolo obmedzené na 52 týždňov. V súhrne skúšaní u pacientov liečených aripiprazolom bol výskyt nízkych hladín sérového prolaktínu u dievčat (< 3 ng/ml) 27/46 (58,7 %) a u chlapcov (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). V placebom kontrolovaných skúšaní bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 0,4 kg pri liečbe placebo a 1,6 kg pri liečbe aripiprazolom. Aripiprazol sa skúmal aj v placebom-kontrolovanom, dlhodobo udržiavanom skúšaní. Po 13.-26. týždňoch stabilizácie aripiprazolom (2 mg/deň až 15 mg/deň) pacienti so stabilizovanou odpoveďou pokračovali v liečbe aripiprazolom alebo bol u nich nahradený placebo na ďalších 16 týždňov. Podľa Kaplan-Meiera bol pomer relapsov v 16. týždni 35 % po aripiprazole a 52 % po placebe; pomer rizika relapsov v priebehu 16. týždňov (aripiprazol/placebo) bol 0,57 (štatisticky nevýznamný rozdiel).

Priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas stabilizačnej fázy (až do 26 týždňov) bol po aripiprazole 3,2 kg a v druhej fáze (16 týždňov) skúšania sa pozoroval ďalší priemerný prírastok o 2,2 kg po aripiprazole v porovnaní s 0,6 kg po placebe. Boli hlásené extrapyramídové príznaky, 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 pacientov s Tourettovým syndrómom (aripiprazol: $n = 99$, placebo: $n = 44$) v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej 8-týždňovej štúdii s použitím dizajnu s fixnou dávkou na základe telesnej hmotnosti v liečenej skupine v rozsahu dávky 5 mg/deň až 20 mg/deň a s počiatočnou 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 oproti základnej hodnote 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 pacientov 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 počiatočnej 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 oproti základnej hodnote 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 placebo a nejasnými účinkami týkajúcimi sa psychosociálneho fungovania. Nie sú dostupné žiadne dlhodobé údaje týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti aripiprazolu pri tejto fluktuáčnej poruche.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim 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).

5.2 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 tabletovej liekovej formy je 87 %. Jedlo s vysokým obsahom tuku nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku aripiprazolu.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

Po jednotlivej perorálnej dávke ¹⁴C-značeného aripiprazolu 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.

Pediatrická populácia

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

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti

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

Fajčenie

Farmakokinetické populačné vyhodnotenie neodhalilo žiadne klinicky podstatné rozdiely v účinkoch fajčenia na farmakokinetiku aripiprazolu.

Rasa

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

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu sú u pacientov so závažným ochorením obličiek podobné ako u mladých zdravých jedincov.

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Toxikologicky významné účinky sa pozorovali iba po dávkach alebo expozíciách považovaných za dostatočne vyššie 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 lipofuscínu a/alebo strata parenchymálnych buniek) u potkanov po 104 týždňoch pri dávke od 20 mg/kg/deň do 60 mg/kg/deň (3 až 10-násobok priemernej hodnoty AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí) a zvýšené adrenokortikálne karcinómy a kombinované adrenokortikálne adenómy/karcinómy u samíc potkanov pri dávke 60 mg/kg/deň (10- násobok priemernej hodnoty AUC v ustálenom stave pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí). Najvyššia nekarcinogénna expozícia u samíc potkanov bola pri odporúčanej dávke 7-násobne vyššia ako expozícia u ľudí.

Dodatočným zistením bola cholelitiáza ako dôsledok precipitácie sulfátových konjugátov hydroxymetabolitov aripiprazolu v žlči opíc po opakovanom perorálnom podaní dávky od 25 mg/kg/deň do 125 mg/kg/deň (1 až 3-násobok priemernej hodnoty AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke alebo pri 16 až 81-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí založenej na mg/m²). Koncentrácie sulfátových konjugátov hydroxy-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 potkanov a psov bol porovnateľný s tým, ktorý bol pozorovaný u dospelých zvierat a nevyskytol sa žiadny prejav neurotoxicity ani nežiaducich reakcií 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

mikrokryštalická celulóza

oxidom kremičitým impregnovaná mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
žltý oxid železitý (E172) (len 15 mg)
červený oxid železitý (E172) (len 10 mg)
karmelóza
krospovidón typu B
xylitol (E967)
aspartám (E951)
draselná soľ acesulfamu (E950)
kyselina vínna
ananášová aróma (obsahuje prísady, prírodné arómy, akáciovú gumu, maltodextrín a triacetín)
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC//Al blister

OPA/Al/PVC//Al blistre umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky

Veľkosti balenia 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 49, 56, 56 x 1, 98 a 98 x 1 orodispergovateľných 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

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, Bratislava, 821 02, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Aripiprazol Teva 10 mg orodispergovateľné tablety: 68/0254/15-S

Aripiprazol Teva 15 mg orodispergovateľné tablety: 68/0255/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júna 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marca 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024