

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Explemed 10 mg tablety  
Explemed 15 mg tablety  
Explemed 30 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Explemed 10 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 10 mg aripiprazolu.

Explemed 15 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 15 mg aripiprazolu.

Explemed 30 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 30 mg aripiprazolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Explemed 10 mg tablety  
Bílé nebo téměř bílé, kulaté, konvexní tablety, bez zápachu nebo téměř zápachu s označením E a 562 na jedné straně a bez označení na straně druhé. Průměr tablety je asi 7 mm.

Explemed 15 mg tablety  
Bílé nebo téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, bez zápachu nebo téměř bez zápachu, s označením E a 563 na jedné straně a bez označení na straně druhé. Průměr tablety je asi 9 mm.

Explemed 30 mg tablety  
Bílé nebo téměř bílé, kulaté, konvexní tablety, bez zápachu nebo téměř zápachu s označením E a 564 na jedné straně a bez označení na straně druhé. Průměr tablety je asi 11 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Explemed je indikován k léčbě schizofrenie u dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších.

Explemed je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy I a k prevenci nové manické epizody u dospělých, u kterých se již převážně manické epizody vyskytly a jejichž léčba aripiprazolem byla účinná (viz bod 5.1).

Explemed je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších. Tato léčba může trvat až 12 týdnů. (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

## Dávkování

### Dospělí

*Schizofrenie:* doporučená počáteční dávka přípravku Explemed je 10 mg/den nebo 15 mg/den s udržovací dávkou 15 mg/den, podávaná v dávkovacím schématu jednou denně bez ohledu na jídlo.

Explemed je účinný v rozmezí 10 mg/den až 30 mg/den. Zvýšená účinnost dávek vyšších než denní dávka 15 mg nebyla prokázána, ačkoli pro jednotlivé pacienty mohou být prospěšné vyšší dávky. Maximální denní dávka nemá překročit 30 mg.

*Manické epizody u bipolární poruchy I:* doporučená počáteční dávka přípravku Explemed je 15 mg podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo, buď v monoterapii nebo v kombinované léčbě (viz bod 5.1). U některých pacientů mohou být přínosnější vyšší dávky. Maximální denní dávka nemá překročit 30 mg.

*Prevence recidivy manických epizod u bipolární poruchy I:* při prevenci recidivy manických epizod u pacientů, kteří již užívali aripiprazol v monoterapii nebo kombinované terapii, pokračuje léčba ve stejné dávce. Úprava denní dávky včetně jejího snížení má být zvažena na základě klinického stavu.

### Pediatriká populace

*Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších:* doporučená dávka přípravku Explemed je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena 2 mg po dobu 2 dnů, titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg (protože není možné použít tablety přípravku Explemed, má být použit jiný léčivý přípravek obsahující aripiprazol). Pokud je to vhodné, další zvyšování dávek má být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1). Vzhledem k tomu, že není možné získat dávku 5 mg při použití tablet přípravku Explemed, má být pro tento účel použit jiný léčivý přípravek obsahující aripiprazol.

Explemed je účinný v dávkovacím rozpětí 10 mg/den až 30 mg/den. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal, ačkoli jednotliví pacienti mohou mít z vyšší dávky prospěch.

Užívání přípravku Explemed se nedoporučuje u pacientů se schizofrenií mladších 15 let, protože údaje o bezpečnosti a účinnosti nejsou dostačující (viz body 4.8 a 5.1).

*Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších:* doporučená dávka přípravku Explemed je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena 2 mg po dobu 2 dnů, titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg (protože není možné použít tablety přípravku Explemed, má být použit jiný léčivý přípravek obsahující aripiprazol).

Délka léčby nutná ke kontrole příznaků má být co nejkratší a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem významných nežádoucích účinků včetně těch souvisejících s EPS, somnolencí, únavou a zvýšením tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Dávky vyšší než 10 mg denně mají tedy být užívány jen ve výjimečných případech a za přísného klinického sledování (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se nedoporučuje používat Explemed u pacientů mladších 13 let (viz body 4.8 a 5.1).

Explemed není dostupný ve všech lékových formách a silách potřebných pro pediatrickou populaci, zejména v indikaci schizofrenie. Při použití přípravku Explemed není možné dosáhnout nižších dávek než 10 mg.

Pro tyto dávky, zejména pro zahájení, zvýšení nebo úpravu dávek, mají být použity jiné léčivé přípravky obsahující aripiprazol.

*Podrážděnost spojená s autistickou poruchou:* bezpečnost a účinnost aripiprazolu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale

na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

*Tiky související s Touretteovým syndromem:* bezpečnost a účinnost aripiprazolu u dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Zvláštní populace

##### Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávkování. Doporučení pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nelze stanovit, protože dostupná data nejsou dostatečná. Dávkování u těchto pacientů má být stanoveno opatrně. Avšak maximální denní dávka 30 mg má být u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí užívána s opatrností (viz bod 5.2).

##### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování.

##### Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost aripiprazolu v léčbě schizofrenie nebo manických epizod při bipolární poruše I u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena. Vzhledem k větší citlivosti této populace, má být, pokud to klinické faktory dovolují, zvážena nižší počáteční dávka (viz bod 4.4).

##### Pohlaví

Pacientky ženy ve srovnání s pacienty muži nevyžadují úpravu dávkování (viz bod 5.2).

##### Kuřáci

Vzhledem ke způsobu metabolismu aripiprazolu kuřáci nevyžadují úpravu dávkování (viz bod 4.5).

##### Úprava dávky z důvodu interakcí

Při současném podávání aripiprazolu a silných inhibitorů CYP3A4 nebo CYP2D6 má být dávka aripiprazolu snížena. Když se z kombinované terapie inhibitory CYP3A4 nebo CYP2D6 vysadí, dávka aripiprazolu se má zvýšit (viz bod 4.5).

Při současném podávání aripiprazolu a silných induktorů CYP3A4 dávka aripiprazolu má být zvýšena. Je-li induktor CYP3A4 z kombinované terapie vyrazen, dávka aripiprazolu má být snížena na doporučenou dávku (viz bod 4.5).

Explemed není dostupný ve všech lékových formách a silách potřebných pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater, pro starší pacienty nebo v případě úpravy dávky v důsledku interakcí, pokud je třeba zvážit nižší dávku než 10 mg pro zahájení léčby nebo během léčby samotné. Pro tyto dávky je třeba použít jiné léčivé přípravky obsahující aripiprazol.

##### Způsob podání

Perorální podání

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti mají být pečlivě sledováni po celou dobu tohoto období.

##### Sebevražedné sklony

Výskyt sebevražedného chování je vlastní psychotickým onemocněním a poruchám nálady a v některých případech byl hlášen časně po zahájení nebo změně antipsychotické léčby včetně léčby aripiprazolem (viz bod 4.8). Antipsychotická léčba má být provázena důkladnou kontrolou vysoce

rizikových pacientů.

#### Kardiovaskulární onemocnění

Aripiprazol se má užívat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu nebo ischemická choroba srdeční v anamnéze, srdeční selhání nebo abnormality srdečního převodu), cerebrovaskulárním onemocněním, stavy, které by mohly pacienty predisponovat k hypotenzi (dehydratace, hypovolémie a léčby antihypertenzivy) nebo s hypertenzí včetně akcelerované nebo maligní.

Při užívání antipsychotických léčivých přípravků byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (VTE). Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často projevují získané rizikové faktory pro VTE, mají být zjištěny všechny možné rizikové faktory pro VTE před a během léčby přípravkem Explemed a mají být provedena preventivní opatření.

#### Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích s aripiprazolem byla incidence prodloužení intervalu QT srovnatelná s placebem. Aripiprazol má být používán s opatrností u pacientů s prodlouženým intervalem QT v rodinné anamnéze (viz bod 4.8).

#### Tardivní dyskineze

V jednoročních nebo kratších klinických studiích byly případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem hlášeny méně často. Pokud se u pacienta, užívajícího Explemed známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, má se zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby (viz bod 4.8). Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušení léčby.

#### Další extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího Explemed objeví známky a příznaky jiných EPS, je třeba zvážit snížení dávky a přísné klinické sledování.

#### Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků souvisejících s antipsychotiky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexii, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy nestability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profuzní pocení a srdeční arytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Avšak byly hlášeny případy, kdy zvýšení kreatinfosfokinázy a rhabdomyolýza nebyly nutně v souvislosti s NMS. Objeví-li se u pacienta známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání všech antipsychotik, včetně aripiprazolu, musí být přerušeno.

#### Záchvaty

V klinických studiích byly méně často hlášeny případy záchvatů v průběhu léčby aripiprazolem. Proto u pacientů, kteří mají záchvatovité onemocnění v anamnéze nebo mají stavy provázené záchvaty, vyžaduje podávání aripiprazolu opatrnost (viz bod 4.8).

#### Starší pacienti s psychotickými příznaky spojenými s demencí

##### *Zvýšená mortalita*

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s aripiprazolem (n=938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 56 až 99 let) u starších pacientů s psychotickými příznaky spojenými s Alzheimerovou nemocí měli pacienti léčení aripiprazolem zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s placebem. Výskyt úmrtí ve skupině pacientů léčených aripiprazolem byl 3,5 % ve srovnání s 1,7 % v placebové skupině. Ačkoliv příčiny úmrtí byly různé, většina úmrtí se zdála být buď původu kardiovaskulárního (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekčního (např. pneumonie), (viz bod 4.8).

#### *Cerebrovaskulární nežádoucí účinky*

Ve stejných studiích byly u pacientů zaznamenány cerebrovaskulární nežádoucí účinky (např. cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka) včetně úmrtí (průměrný věk: 84 let, rozpětí: 78 až 88 let). Celkově byly u pacientů léčených aripiprazolem zaznamenány nežádoucí účinky u 1,3 % pacientů ve srovnání s 0,6 % pacientů v placebové skupině v těchto studiích. Tento rozdíl nebyl statisticky významný, avšak v jedné studii s fixní dávkou byl signifikantní vztah mezi dávkou a výskytem cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u pacientů léčených aripiprazolem (viz bod 4.8).

Aripiprazol není určen k léčbě pacientů s psychózou spojenou s demencí.

#### Hyperglykemie a diabetes mellitus

Hyperglykemie, v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou, hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím, byla zaznamenána u pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně aripiprazolu. Rizikové faktory, které mohou predisponovat pacienty k těžkým komplikacím, zahrnují obezitu a výskyt diabetu v rodině. V klinických studiích s aripiprazolem nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií (včetně diabetu) anebo abnormální glykemické laboratorních hodnoty ve srovnání s placebem. Konkrétní odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií u pacientů léčených aripiprazolem a jinými antipsychotiky nejsou dostupné. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotikem včetně aripiprazolu mají být sledováni kvůli příznakům a symptomům hyperglykemie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s onemocněním diabetes mellitus nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus mají být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukosové tolerance (viz bod 4.8).

#### Hypersenzitivita

Při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

#### Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení tělesné hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení tělesné hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících aripiprazol zaznamenáno zvýšení tělesné hmotnosti. Pokud k němu dojde, je obvykle spojeno s významnými rizikovými faktory, jako jsou diabetes v anamnéze, onemocnění štítné žlázy nebo adenom hypofýzy. V klinických studiích nebylo prokázáno, že by aripiprazol způsoboval klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti u dospělých (viz bod 5.1). V klinických studiích s dospívajícími pacienty s bipolární mánii se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst tělesné hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mánii monitorovat. Pokud je nárůst tělesné hmotnosti klinicky významný, je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.8).

#### Dysfagie

Ezofageální dysmotilita a aspirace byly spojeny s užíváním antipsychotik, včetně aripiprazolu. Aripiprazol má být užíván s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

#### Patologické hráčství a poruchy kontroly impulzivního chování

Pacienti mohou při užívání aripiprazolu pociťovat větší nutkání, zejména k hazardnímu hraní, a neschopnost tato nutkání kontrolovat. Jiná hlášená nutkání zahrnují: zvýšená sexuální nutkání, nutkavé nakupování, záchvatovité nebo kompulzivní přejídání se a jiné impulzivní a kompulzivní chování. Je důležité, aby se osoby, které lék předepisují, konkrétně zeptaly pacientů nebo jejich pečovateli na rozvoj nových nebo zesílení stávajících nutkání v oblasti hráčství, sexuálních nutkání, kompulzivního nakupování, záchvatovitého nebo kompulzivního přejídání se nebo jiných nutkání během léčby aripiprazolem. Je třeba mít na paměti, že příznaky poruch kontroly impulzivního chování mohou být spojeny se základním onemocněním; v některých případech však bylo hlášeno, že nutkání ustala, když byla dávka snížena nebo když byl lék vysazen. Pokud nejsou poruchy kontroly impulzivního chování rozpoznány, mohou vést k újmě u pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta při užívání aripiprazolu rozvinou taková nutkání, zvažte snížení dávky nebo vysazení léku (viz bod 4.8).

#### Pacienti s komorbiditou poruchy osobnosti s hyperaktivitou (ADHD)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o bezpečnosti při současném podávání aripiprazolu a stimulantů. Proto je třeba zvláštní opatření, pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány současně.

#### Pády

Aripiprazol může způsobit somnolenci, posturální hypotenzi a motorickou a senzorickou nestabilitu, což může vést k pádům. Při léčbě rizikovějších pacientů (např. seniorů nebo oslabených pacientů) je třeba dbát zvýšené opatrnosti a zvážit zahájení léčby nižší dávkou (viz bod 4.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenzních léčivých přípravků kvůli svému antagonismu k alfa1-adrenergním receptorům.

Vzhledem k primárnímu účinku aripiprazolu na CNS je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost, pokud je aripiprazol podáván v kombinaci s alkoholem nebo jinými léčivými přípravky působícími na CNS, které mají podobné nežádoucí účinky, jako je např. sedace (viz bod 4.8).

Pokud je aripiprazol podáván souběžně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT nebo způsobují nerovnováhu elektrolytů, je nutné zachovat opatrnost.

#### Možnost ovlivnění aripiprazolu jinými léčivými přípravky

H2 antagonistu famotidin, blokátor tvorby žaludeční kyseliny, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu, ale tento účinek není považován za klinicky relevantní.

Aripiprazol je metabolizován více způsoby pomocí enzymů CYP2D6 a CYP3A4, ale nikoli pomocí enzymů CYP1A. Tudíž kuřáci nevyžadují žádnou úpravu dávkování.

#### Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii u zdravých osob zvýšil silný inhibitor enzymu CYP2D6 (chinidin) hodnoty AUC aripiprazolu o 107 %, zatímco  $C_{max}$  nezměnil. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  aktivního metabolitu, dehydroaripiprazolu, byly sníženy o 32 %, resp. o 47 %. Dávka aripiprazolu by při současném podávání s chinidem měla být snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP2D6, jako jsou fluoxetin a paroxetin, mají podobný účinek, a tudíž by se mělo použít podobné snížení dávkování.

#### Ketokonazol a jiné typy CYP3A4 inhibitorů

V klinické studii u zdravých osob zvýšil silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC a  $C_{max}$  aripiprazolu o 63 % resp. o 37 %. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  dehydroaripiprazolu se zvýšily o 77 % resp. 43 %. U slabých metabolizátorů CYP2D6 může současné užití silných inhibitorů CYP3A4 vyústit ve vyšší plazmatické koncentrace aripiprazolu ve srovnání se silnými metabolizátory CYP2D6. Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných CYP3A4 inhibitorů s aripiprazolem, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a aripiprazolu, má být dávka aripiprazolu snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP3A4, jako je itrakonazol a inhibitory HIV proteázy, mají podobný účinek, a tudíž by se mělo použít podobné snížení dávkování (viz bod 4.2).

Po vysazení inhibitorů CYP2D6 nebo CYP3A4 se dávka aripiprazolu má zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

Při souběžném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem) nebo CYP2D6 (např. escitalopram) s aripiprazolem lze očekávat mírné zvýšení plazmatických koncentrací aripiprazolu.

#### Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Při souběžném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4 a perorálního aripiprazolu pacientům se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou byly geometrické průměry hodnot  $C_{max}$  a AUC pro aripiprazol o 68 % resp. 73 % nižší ve srovnání s podáváním aripiprazolu (30 mg) samotného.

Obdobně byly geometrické průměry hodnot  $C_{max}$  a AUC pro dehydroaripiprazol po souběžném podání karbamazepinu o 69 % resp. 71 % nižší než ty, které byly nalezeny po léčbě samotným aripiprazolem. Je-li aripiprazol podáván souběžně s karbamazepinem, dávka aripiprazolu má být dvojnásobná. Při současném podávání aripiprazolu a ostatních induktorů CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka tečkovaná), lze očekávat, že mají podobné účinky, a proto mají být provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 dávka aripiprazolu má být snížena na doporučené dávky.

#### Valproát a lithium

Byl-li současně s aripiprazolem podáván valproát nebo lithium, k žádným signifikantním změnám koncentrací aripiprazolu nedošlo, a proto není nutná žádná úprava dávky, když se s aripiprazolem zároveň podává valproát nebo lithium.

#### Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků aripiprazolem

V klinických studiích, neměl aripiprazol v denní dávce 10 mg/den až 30 mg/den signifikantní vliv na metabolismus substrátů CYP2D6 (poměr dextrometorfan/3-methoxymorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) a CYP3A4 (dextrometorfan). Navíc aripiprazol a dehydroaripiprazol *in vitro* neprokázaly schopnost ovlivnit metabolismus zprostředkovaný CYP1A2. Tudíž je nepravděpodobné, že by aripiprazol způsobil klinicky významné lékové interakce zprostředkované těmito enzymy.

Při souběžném podávání aripiprazolu s valproátem, lithiem nebo lamotriginem nedošlo k žádným klinicky významným změnám v koncentracích valproátu, lithia nebo lamotriginu.

#### Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících aripiprazol byly hlášeny případy serotoninového syndromu; případné známky a příznaky tohoto stavu se mohou vyskytnout zejména při současném podávání léčivých přípravků se serotonergními účinky, jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SSRI/SNRI) nebo přípravků, o nichž je známo, že zvyšují hladinu aripiprazolu (viz bod 4.8).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie s aripiprazolem u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám se musí doporučit, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo v průběhu léčby aripiprazolem otěhotnět zamýšlejí. Vzhledem k nedostatečným informacím o bezpečnosti u člověka a obavám vyvolaným reprodukčními studiemi na zvířatech, se tento lék nemá během těhotenství užívat, aniž by očekávaný přínos jasně ospravedlnil potenciální riziko pro plod.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně aripiprazolu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitace, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

#### Kojení

Aripiprazol/metabolity jsou vylučovány do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu aripiprazolem.

#### Fertilita

Na základě údajů ze studií reprodukční toxicity aripiprazol nenarušil fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Aripiprazol má malý až mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje kvůli potenciálním účinkům na nervový systém a zrak, jako je sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění, diplopie (viz bod 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky akatizie a nauzea, každý se vyskytl u více než 3 % pacientů léčených perorálním aripiprazolem.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Incidence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou aripiprazolem jsou uvedeny v tabulce níže. Tabulka vychází z nežádoucích účinků hlášených během klinických studií a/nebo při užívání po registraci přípravku.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence; velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Frekvenci nežádoucích účinků hlášených během postmarketingového používání nelze určit, protože se odvozuje od spontánních hlášení. V důsledku toho je frekvence těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako „není známo“.

	Časté	Méně časté	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Alergické reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, včetně oteklého jazyka, edému jazyka, edému obličeje, pruritus alergického původu nebo kopřivky)
<b>Endokrinní poruchy</b>		Hyperprolaktinemie, snížená hladina prolaktinu v krvi	Diabetické hyperosmolární kóma, diabetická ketoacidóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatremie, anorexie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Insomnie, úzkost, neklid	Deprese, hypersexualita	Sebevražedné pokusy, sebevražedné myšlenky a dokonaná sebevražda (viz bod 4.4), patologické hráčství, poruchy kontroly impulzivního chování, záchvatovité přejídání se, kompulzivní nakupování, poriománie, agrese, agitovanost, nervozita
<b>Poruchy nervového systému</b>	Akatizie, extrapyramidová porucha, tremor, bolest hlavy, sedace, somnolence, závrať	Tardivní dyskineze, dystonie, syndrom neklidných nohou	Neuroleptický maligní syndrom (NMS), záchvat grand mal, serotoninový syndrom, porucha řeči

<b>Poruchy oka</b>	Rozmazané vidění	Diplopie, fotofobie	Okulogyrická krize
<b>Srdeční poruchy</b>		Tachykardie	Náhlá nevysvětlitelná smrt, Torsade de pointes, komorová arytmie, srdeční zástava, bradykardie
<b>Cévní poruchy</b>		Ortostatická hypotenze	Žilní tromboembolismus (včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy), hypertenze, synkopa
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Škytavka	Aspirační pneumonie, laryngospasmus, orofaryngeální spasmus
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Obstipace, dyspepsie, nauzea, hypersekrece slin, zvracení		Pankreatitida, dysfagie, diareta, břišní dyskomfort, žaludeční dyskomfort
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Selhání jater, hepatitida, ikterus
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Vyrážka, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Rhabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			Inkontinence moči, retence moči
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</b>			Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			Priapismus
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava		Porucha termoregulace (např. hypotermie, pyrexie), bolest na hrudi, periferní otok
<b>Vyšetření</b>			Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy, prodloužení QT intervalu, zvýšená glykemie, zvýšený glykosylovaný hemoglobin, kolísání hladiny glukosy v krvi, zvýšení

Popis vybraných nežádoucích účinkůDospělíExtrapyramidové symptomy (EPS)

*Schizofrenie:* v dlouhodobé, 52 týdnů trvající kontrolované studii měli pacienti léčení aripiprazolem nižší celkovou incidenci (25,8 %) EPS včetně parkinsonismu, akatizie, dystonie a dyskineze ve srovnání s pacienty léčenými haloperidolem (57,3 %). V dlouhodobé, 26týdenní studii kontrolované placebem byla incidence EPS 19 % u pacientů léčených aripiprazolem a 13,1 % u pacientů užívajících placebo. V jiné dlouhodobé 26týdenní kontrolované studii byla incidence EPS 14,8 % u pacientů léčených aripiprazolem a 15,1 % u pacientů léčených olanzapinem.

*Manické epizody u bipolární poruchy I:* v 12týdenní kontrolované studii byl výskyt EPS 23,5 % u pacientů léčených aripiprazolem a 53,3 % u pacientů léčených haloperidolem. V jiné 12týdenní studii byl výskyt EPS 26,6 % u pacientů léčených aripiprazolem a 17,6 % u pacientů léčených lithiem.

V dlouhodobé, 26týdenní udržovací fázi studie kontrolované placebem byl výskyt EPS 18,2 % u pacientů léčených aripiprazolem a 15,7 % u pacientů užívajících placebo.

Akatizie

V placebem kontrolované studii byl výskyt akatizie 12,1 % u pacientů s bipolární poruchou léčených aripiprazolem a 3,2 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů se schizofrenií léčených aripiprazolem byl výskyt akatizie 6,2 % a 3,0 % u pacientů se schizofrenií užívajících placebo.

Dystonie

*Skupinový efekt:* Symptomy dystonie, dlouhotrvající abnormální kontrakce svalových skupin, se mohou objevit u citlivých jedinců během několika prvních dnů léčby. Mezi symptomy dystonie patří křeče krčních svalů, někdy progredující až do ztuhlosti hrdla, potíže s polykáním, obtížné dýchání a/nebo protruze jazyka. I když se tyto symptomy mohou objevit při nízkých dávkách, častěji a s vyšší závažností se objevují u vysoce účinných a ve vyšších dávkách podávaných antipsychotických léčivých přípravků první generace. Zvýšené riziko akutní dystonie bylo pozorováno u mužů a mladších věkových skupin.

Prolaktin

V klinických studiích pro schválené indikace a v postmarketingových studiích bylo u aripiprazolu pozorováno jak zvýšení, tak snížení hladiny prolaktinu v séru ve srovnání s počátečním stavem (bod 5.1).

Laboratorní parametry

Srovnání aripiprazolu a placebo podle podílu pacientů, u nichž byly zaznamenány potenciálně klinicky signifikantní změny v rutinních laboratorních a lipidových parametrech (viz bod 5.1), neodhalilo žádné medicínsky významné odlišnosti. Většinou přechodné a asymptomatické zvýšení CPK (kreatinfosfokinázy) bylo pozorováno u 3,5 % pacientů léčených aripiprazolem ve srovnání s 2,0 % pacientů, kteří dostávali placebo.

Pediatrická populaceSchizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších

V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii zahrnující 302 dospívající (13 až 17 let) se schizofrenií byly četnost výskytu a typy nežádoucích účinků podobné jako u dospělých kromě následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny častěji u dospívajících užívajících aripiprazol, než u dospělých užívajících aripiprazol (a mnohem častěji než u placebo): somnolence/sedace a extrapyramidové poruchy byly hlášeny velmi často ( $\geq 1/10$ ), sucho v ústech, zvýšená chuť k jídlu a ortostatická hypotenze byly hlášeny často ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

V 26týdenním otevřeném prodloužení studie byl bezpečnostní profil podobný jako v krátkodobé placebem kontrolované studii.

Bezpečnostní profil dlouhodobého, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného hodnocení byl také podobný s výjimkou následujících reakcí, které byly hlášeny častěji než u pediatrických pacientů

užívajících placebo: snížení hmotnosti, zvýšení hladiny inzulínu v krvi, arytmie a leukopenie byly hlášeny jako časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

V souhrnné populaci zahrnující dospívající (13 až 17 let) se schizofrenií s expozicí až 2 roky byl výskyt nízkých hladin sérového prolaktinu u dívek ( $< 3$  ng/ml) 29,5 % a u chlapců ( $< 2$  ng/ml) 48,3 %.

V populaci dospívajících pacientů (13 až 17 let) se schizofrenií s expozicí aripiprazolu od 5 mg do 30 mg po dobu až 72 měsíců byla incidence nízkých sérových hladin prolaktinu u dívek ( $< 3$  ng/ml) a u chlapců ( $< 2$  ng/ml) 25,6 % v prvním a 45,0 % v druhém případě.

Ve dvou dlouhodobých hodnoceních s dospívajícími (13 až 17 let) se schizofrenií a bipolární poruchou, kteří byli léčeni aripiprazolem, byl výskyt nízkých hladin prolaktinu v séru u dívek ( $< 3$  ng/ml) 37,0 % a chlapců ( $< 2$  ng/ml) 59,4 %.

#### Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších

Frekvence a typ nežádoucích účinků u dospívajících s bipolární poruchou I byly podobné jako u dospělých kromě následujících účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ) somnolence (23,0 %), extrapyramidová porucha (18,4 %), akatázie (16,0 %) a únava (11,8 %) a časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) bolest v horní části břicha, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby a dyskineze.

Následující nežádoucí účinky byly potenciálně závislé na dávce: extrapyramidová porucha (incidence byly 10 mg: 9,1 %, 30 mg: 28,8 %; placebo: 1,7 %) a akatázie (incidence byly 10 mg: 12,1 %, 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

Průměrná změna tělesné hmotnosti činila u dospívajících s bipolární poruchou I po 12 a 30 týdnech 2,4 kg a 5,8 kg u aripiprazolu a 0,2 kg a 2,3 kg u placeba.

V pediatrické populaci byla somnolence a únava pozorována častěji u pacientů s bipolární poruchou než u pacientů se schizofrenií.

V pediatrické populaci s bipolární poruchou (10 až 17 let) při expozici až 30 týdnů se nízké hladiny prolaktinu vyskytovaly ve 28,0 % u dívek ( $< 3$  ng/ml) a v 53,3 % u chlapců ( $< 2$  ng/ml).

#### Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

U pacientů léčených aripiprazolem se může vyskytnout patologické hráčství, hypersexualita, kompulzivní nakupování a záchvatovité nebo kompulzivní přejídání se (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Známky a příznaky

V klinických studiích a během postmarketingových zkušeností bylo u dospělých pacientů identifikováno náhodné nebo záměrné akutní předávkování samotným aripiprazolem hlášenými dávkami odhadovanými až do 1260 mg bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky důležité pozorované známky a příznaky zahrnovaly letargii, zvýšení krevního tlaku, somnolenci, tachykardii, nauzeu, zvracení a průjem. Kromě toho bylo hlášeno náhodné předávkování samotným aripiprazolem (až do 195 mg) u dětí bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky závažné hlášené známky a příznaky zahrnovaly somnolenci, přechodnou ztrátu vědomí a extrapyramidové symptomy.

### Léčba předávkování

Léčba předávkování se má zaměřit na podpůrnou terapii, zajišťující dostatečně průchodné dýchací cesty, oxygenaci a ventilaci, a na léčbu příznaků. Má být zvážena možnost působení dalších léčivých přípravků. Ihned se tudíž má začít s monitorováním kardiovaskulárního systému včetně průběžného monitoringu EKG k odhalení možných arytmií. Po jakémkoli potvrzeném předávkování aripiprazolem nebo při podezření na něj má lékařský dohled a sledování trvat až do pacientova zotavení.

Živočišné uhlí (50 g), podané hodinu po aripiprazolu, snížilo  $C_{max}$  aripiprazolu o asi 41 % a AUC o asi 51 %, z čehož lze usuzovat, že živočišné uhlí může být účinné v léčbě předávkování.

#### Hemodialýza

Ačkoli nejsou žádné informace o účinku hemodialýzy v léčbě předávkování aripiprazolem, není pravděpodobné, že by hemodialýza byla při léčbě předávkování užitečná, jelikož vazba aripiprazolu na plazmatické bílkoviny je vysoká.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná antipsychotika.

ATC kód: N05AX12.

#### Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie a bipolární poruchy I se děje prostřednictvím kombinace částečného agonismu dopaminových D2 a serotoninových 5HT<sub>1A</sub> receptorů a antagonismu serotoninových 5HT<sub>2A</sub> receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a na zvířecích modelech dopaminergní hypoaktivity agonistické vlastnosti. Aripiprazol *in vitro* vykazoval vysokou vazební afinitu k dopaminovým D2 a D3, serotoninovým 5HT<sub>1A</sub> a 5HT<sub>2A</sub> receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D4, serotoninovým 5HT<sub>2C</sub> a 5HT7, alfa-1 adrenergním a histaminovým H1 receptorům. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazební afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k receptorům muskarinovým. Ostatní klinické účinky aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, než jsou subtypy dopaminových nebo serotoninových receptorů.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg podávané jednou denně zdravým jedincům po dobu 2 týdnů vyvolaly na dávce závislou redukci vazby <sup>11</sup>C-raklopridu, ligandu receptoru D2/D3, v nc. caudatus a putamen, zjištěnou pozitronovou emisní tomografií.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Dospělí

##### Schizofrenie

Ve třech krátkodobých (4 až 6 týdnů) placebem kontrolovaných studiích, do kterých bylo zahrnuto 1228 dospělých pacientů se schizofrenií s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

U dospělých pacientů, kteří reagovali na iniciační léčbu, aripiprazol při pokračující léčbě účinně udržuje klinické zlepšení. V haloperidolem kontrolované klinické studii byl podíl reagujících pacientů zachovávajících si citlivost k léčivému přípravku po dobu 52 týdnů podobný v obou skupinách (aripiprazol 77 % a haloperidol 73 %), po ukončení byl signifikantně vyšší u pacientů na aripiprazolu (43 %) než u haloperidolu (30 %). Jako sekundární cílový parametr bylo užito aktuálního skóre na hodnotící škále, včetně PANSS a Montgomery-Asberg hodnotící škály deprese (MADRS), ukazující signifikantní zlepšení oproti haloperidolu.

V 26týdenní, placebem kontrolované studii u dospělých stabilizovaných pacientů s chronickou schizofrenií, aripiprazol podstatně více snižoval počet relapsů, 34 % ve skupině s aripiprazolem a 57 %

u placeba.

#### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

Klinické studie aripiprazolu neprokázaly, že by vyvolával klinicky významný nárůst tělesné hmotnosti. V 26týdenní, dvojitě zaslepené, mezinárodní, klinické studii schizofrenie, kontrolované olanzapinem, která zahrnovala 314 dospělých pacientů, ve které byl primárním cílovým parametrem nárůst tělesné hmotnosti, mělo nejméně 7 % nárůst tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty (tj. nárůst nejméně 5,6 kg při výchozí hmotnosti ~80,5 kg) signifikantně méně pacientů na aripiprazolu (n=18, nebo 13 % hodnocených pacientů), ve srovnání s olanzapinem (n=45, nebo 33 % hodnocených pacientů).

#### *Lipidové parametry*

V souhrnné analýze lipidových parametrů v placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých, aripiprazol neprokázal, že by vyvolával klinicky významné změny v hladinách celkového cholesterolu, triacylglycerolů, vysokodenzitních lipoproteinů (HDL) a nízkodenzitních lipoproteinů (LDL).

#### *Prolaktin*

Hladiny prolaktinu byly vyhodnocovány ve všech klinických studiích s aripiprazolem (n=28 242). Výskyt hyperprolaktinémie nebo zvýšení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripiprazolem (0,3 %) byl podobný jako u placeba (0,2 %). U pacientů léčených aripiprazolem byl střední čas do výskytu 42 dnů a střední doba trvání 34 dnů.

Výskyt hypoprolaktinémie nebo snížení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripiprazolem byl 0,4 % ve srovnání s 0,02 % u pacientů léčených placebem. U pacientů léčených aripiprazolem byl střední čas do výskytu 30 dnů a střední doba trvání 194 dnů.

#### *Manické epizody u bipolární poruchy I*

Ve dvou 3týdenních placebem kontrolovaných monoterapeutických studiích s flexibilním dávkováním, které zahrnovaly pacienty s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, vykázala léčba aripiprazolem vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů během 3 týdnů. Tyto studie zahrnovaly pacienty s nebo bez psychotických symptomů a s nebo bez průběhu v rychlých cyklech.

V jedné 3týdenní, placebem kontrolované monoterapeutické studii s fixním dávkováním, která zahrnovala pacienty s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, nevykázala léčba aripiprazolem vyšší účinnost vůči placebu.

Ve dvou 12týdenních, placebem a aktivní látkou kontrolovaných monoterapeutických studiích u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, s nebo bez psychotických symptomů, vykázala léčba aripiprazolem vyšší účinnost než placebo během 3 týdnů a zachování účinku srovnatelného s lithiem nebo haloperidolem ve 12. týdnu. Léčba aripiprazolem rovněž vykázala srovnatelnou účinnost s lithiem nebo haloperidolem ve smyslu podílu pacientů v symptomatické remisi mánie ve 12. týdnu.

V 6týdenní placebem kontrolované studii, která zahrnovala pacienty s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, s nebo bez psychotických symptomů, kteří parciálně neodpovídali na léčbu lithiem nebo valproátem v monoterapii po dobu 2 týdnů při terapeutických sérových hladinách, vykázalo přidání aripiprazolu jako adjuvantní terapie vyšší účinnost ve snížení manických symptomů než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii.

V 26týdenní, placebem kontrolované studii, následované 74týdenní prodlouženou fází, u manických pacientů, kteří dosáhli remise při léčbě aripiprazolem během stabilizační fáze před randomizací, vykázal aripiprazol vyšší účinnost než placebo v prevenci bipolární recidivy, zejména v prevenci recidivy mánie, avšak neprokázal vyšší účinnost oproti placebu v prevenci recidivy deprese.

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Youngova škála mánie (YMRS) a MADRS s celkovým skóre  $\leq 12$ ) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebu ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebu jako

adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo v rámci sekundární analýzy výsledku měřenou pomocí klinické škály celkového dojmu – verze pro bipolární poruchu CGI-BP Závažnosti onemocnění (SOI; mánie). V této studii pacienti léčeni buď lithiem v otevřené studii, nebo valproátem v monoterapii podstoupili stanovení parciální rezistence. Pacienti byli stabilizováni po dobu alespoň 12 po sobě jdoucích týdnů kombinací aripiprazolu a daného stabilizátoru nálady. Stabilizovaní pacienti pak byli randomizováni a pokračovali se stejným stabilizátorem nálady a s aripiprazolem nebo placebem v dvojité zaslepené studii. Byly stanoveny 4 podskupiny v randomizované fázi, a to:

aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát.

Podle Kaplan-Meiera byla míra rekurence k jakékoliv epizodě nálad při adjuvantní terapii 16 % u kombinace aripiprazol + lithium a 18 % pro aripiprazol + valproát ve srovnání s 45 % pro placebo + lithium a 19 % pro placebo + valproát.

### Pediatrická populace

#### Schizofrenie u dospívajících

V 6týdenní placebem kontrolované studii, do které bylo zahrnuto 302 dospívajících pacientů se schizofrenií (13 až 17 let), s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

V subanalýze dospívajících pacientů ve věku mezi 15 až 17 lety, představujících 74 % z celkové zařazené populace, bylo během 26týdenního otevřeného pokračování studie pozorováno zachování účinku.

V randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení v délce 60 až 89 týdnů s dospívajícími subjekty se schizofrenií (n=146; věk 13 až 17 let) byl statisticky významný rozdíl ve výskytu recidivy psychotických příznaků mezi skupinami užívajícími aripiprazol (19,39 %) a placebo (37,50 %). Bodový odhad poměru rizik (HR) byl 0,461 (95% interval spolehlivosti, 0,242 až 0,879) v celé populaci. V analýzách podskupin byl bodový odhad HR 0,495 u subjektů ve věku 13 až 14 let ve srovnání s 0,454 u subjektů ve věku 15 až 17 let. Nicméně odhad poměru rizik (HR) pro mladší skupinu (13 až 14 let) nebyl přesný, kdy odrážel menší počet subjektů v dané skupině (aripiprazol, n=29; placebo, n=12) a interval spolehlivosti pro tento odhad (v rozsahu od 0,151 až 1,628) neumožnil učinit závěry ohledně přítomnosti léčebného účinku. Naproti tomu 95% interval spolehlivosti pro HR ve starší podskupině (aripiprazol, n=69; placebo, n=36) byl 0,242 až 0,879, a proto mohl být stanoven léčebný účinek u starších pacientů.

#### Manické epizody u bipolární poruchy I u dětí a dospívajících

Aripiprazol byl hodnocen v 30týdenní placebem kontrolované studii, do které bylo zahrnuto 296 dětí a dospívajících (10 až 17 let) splňujících DSM-IV (Diagnostická a statistická příručka mentálních poruch) kritéria pro bipolární poruchu I s manickými a smíšenými epizodami a s psychotickými rysy nebo bez nich a majících při vstupu do studie YMRS skóre  $\geq 20$ . Mezi pacienty zařazenými do hodnocení primární účinnosti mělo 139 pacientů zároveň jako komorbiditu diagnostikovanu ADHD.

Prokázala se superiorita aripiprazolu ve srovnání s placebem ve změně celkového YMRS skóre mezi zahájením studie a 4. resp. 12. týdnem. V později provedené analýze bylo zlepšení v porovnání s placebem výraznější u pacientů s ADHD komorbiditou než u pacientů bez ní, kde se neprojevil žádný rozdíl ve srovnání s placebem. Prevence recidiv nebyla hodnocena.

K nejčastějším nežádoucím příhodám vyžadujícím neodkladnou léčbu patřily u pacientů s dávkou 30 mg extrapyramidová porucha (28,3 %), somnolence (27,3 %), bolest hlavy (23,2 %) a nauzea (14,1 %). Průměrný nárůst tělesné hmotnosti po 30 týdnech léčby byl 2,9 kg ve srovnání s 0,98 kg u pacientů léčených placebem.

#### Podrážděnost spojená s autistickou poruchou u dětských pacientů (viz bod 4.2)

Aripiprazol byl hodnocen u pacientů ve věku od 6 do 17 let ve dvou 8týdenních placebem kontrolovaných studiích [jedna s proměnlivou dávkou (2 mg/den až 15 mg/den) a druhá s fixní dávkou (5 mg/den, 10 mg/den nebo 15 mg/den)] a v jedné 52týdenní otevřené studii. Dávkování v těchto

studiích bylo zahájeno dávkou 2 mg/den, po týdnu bylo zvýšeno na 5 mg/den a dále zvýšeno o 5 mg/den v týdenních přírůstcích až do dosažení cílové dávky. Více než 75 % pacientů bylo mladších 13 let. Aripiprazol prokázal statisticky lepší účinnost ve srovnání s placebem na podstupnici problematického chování (the Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Nicméně klinická závažnost těchto zjištění nebyla stanovena. Bezpečnostní profil zahrnoval přírůstek tělesné hmotnosti a změny v prolaktinových hladinách. Délka dlouhodobé bezpečnostní studie byla omezena na 52 týdnů. Souhrnně byla ve studiích s aripiprazolem pozorovaná incidence nízkých hladin sérového prolaktinu u dívek (<3 ng/ml) 27/46 (58,7 %) a u chlapců (<2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). V placebem kontrolovaných studiích byl průměrný přírůstek tělesné hmotnosti 0,4 kg u placeba a 1,6 kg u aripiprazolu.

Aripiprazol byl rovněž hodnocen v dlouhodobé udržovací studii kontrolované placebem. Po stabilizační fázi na aripiprazolu (2 mg/den až 15 mg/den) v délce 13 až 26 týdnů byli pacienti se stabilní odpovědí buď dále udržováni na aripiprazolu nebo převedeni na placebo po dobu dalších 16 týdnů. Míra relapsu podle Kaplana-Meiera činila v 16. týdnu 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek tělesné hmotnosti během stabilizační fáze (až 26 týdnů) při užívání aripiprazolu byl 3,2 kg a další průměrný přírůstek ve výši 2,2 kg (ve srovnání s 0,6 kg u placeba) byl pozorován ve druhé fázi (16 týdnů) studie. Extrapyramidové příznaky byly hlášeny hlavně během stabilizační fáze u 17 % pacientů, přičemž výskyt tremoru dosahoval 6,5 %.

#### Tiky související s Touretteovým syndromem u dětských pacientů (viz bod 4.2)

Účinnost aripiprazolu byla studována u pediatrických subjektů s Touretteovým syndromem (aripiprazol: n=99, placebo: n=44) v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované, 8týdenní studii s použitím designu léčebné skupiny užívající fixní dávku podle tělesné hmotnosti v rozsahu 5 mg/den až 20 mg/den a při startovací dávce 2 mg. Pacienti byli ve věku 7 až 17 let a jejich celkové skóre tiků na Yaleské globální škále závažnosti tiků (TTS-YGTSS) ve výchozím stavu bylo 30. U aripiprazolu bylo prokázáno zlepšení ve změně TTS-YGTSS mezi výchozím stavem a 8. týdnem ve výši 13,35 u skupiny s nízkou dávkou (5 mg nebo 10 mg) a 16,94 u skupiny s vysokou dávkou (10 mg nebo 20 mg) ve srovnání se zlepšením ve výši 7,09 ve skupině užívající placebo.

V 10týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii prováděné v Jižní Koreji byla také hodnocena účinnost aripiprazolu u pediatrických subjektů trpících Touretteovým syndromem (aripiprazol: n=32, placebo: n=29) při flexibilním rozsahu dávky 2 mg/den až 20 mg/den a počáteční dávce 2 mg. Pacientům bylo 6 až 18 let a jejich průměrné skóre v TTS-YGTSS ve výchozím stavu bylo 29. U skupiny užívající aripiprazol bylo prokázáno zlepšení změny v TTS-YGTSS mezi výchozím stavem a 10. týdnem ve výši 14,97 ve srovnání se zlepšením ve výši 9,62 ve skupině užívající placebo.

V žádném z těchto krátkodobých hodnocení nebyla stanovena klinická relevance zjištění účinnosti s ohledem na míru léčebného efektu ve srovnání s velkým placebo efektem a nejasnými vlivy týkajícími se psychosociálního fungování. Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti aripiprazolu u tohoto fluktuujícího syndromu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím aripiprazol u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě schizofrenie a v léčbě bipolární afektivní poruchy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Aripiprazol je dobře absorbován, a vrchol plazmatických koncentrací je dosahován během 3 až 5 hodin po podání. Aripiprazol podléhá minimálně presystémovému metabolismu. Absolutní biologická dostupnost perorální lékové formy v podobě tablet je 87 %. Jídlo s vysokým obsahem tuku nemá žádný vliv na farmakokinetiku aripiprazolu.

### Distribuce

Aripiprazol je dobře distribuován do celého těla a zdánlivý distribuční objem 4,9 l/kg svědčí pro

rozsáhlou extravaskulární distribucí. V terapeutických koncentracích se aripiprazol a dehydroaripiprazol váže na sérové proteiny více než v 99 %, především na albumin.

#### Biotransformace

Aripiprazol se významně metabolizuje v játrech, převážně třemi biotransformačními cestami: dehydrogenací, hydroxylací a N-dealkylací. Na základě studií *in vitro* jsou za dehydrogenaci a hydroxylaci aripiprazolu zodpovědné enzymy CYP3A4 a CYP2D6, a N-dealkylace je katalyzována pomocí CYP3A4. Aripiprazol představuje v systémovém oběhu převládající podíl. Aktivní metabolit dehydroaripiprazol představuje v rovnovážném stavu kolem 40 % AUC aripiprazolu v plazmě.

#### Eliminace

Průměrný poločas eliminace aripiprazolu je přibližně 75 hodin u rychlých metabolizátorů CYP2D6 a přibližně 146 hodin u pomalých metabolizátorů CYP2D6.

Celková tělesná clearance aripiprazolu je převážně hepatální a je 0,7 ml/min/kg.

Po jednorázové perorální dávce aripiprazolu označeného [<sup>14</sup>C] bylo přibližně 27 % podané radioaktivity nalezeno v moči a přibližně 60 % ve stolici. Méně než 1 % nezměněného aripiprazolu se vyloučilo močí a asi 18 % se vyloučilo v nezměněné formě stolicí.

#### Pediatriká populace

Farmakokinetika aripiprazolu a dehydroaripiprazolu u pediatrikých pacientů ve věku 10 až 17 let byla po úpravě podle rozdílů v tělesné hmotnosti podobná jako u dospělých.

#### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

##### Starší pacienti

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými dospělými jedinci, a vliv věku nebyl zaznamenán ani ve farmakokinetice při analýze populace pacientů se schizofrenií.

##### Pohlaví

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi zdravými osobami mužského a ženského pohlaví, ani při analýze populace pacientů se schizofrenií nebyl zjištěn rozdíl ve farmakokinetice způsobený pohlavím.

##### Kouření

Hodnocení farmakokinetiky v populaci neodhalilo žádné klinicky významné účinky kouření na farmakokinetiku aripiprazolu.

##### Rasa

Hodnocení farmakokinetiky aripiprazolu v populaci neodhalilo žádné odlišnosti ve farmakokinetice aripiprazolu související s rasou.

##### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické ukazatele aripiprazolu a dehydroaripiprazolu byly u pacientů s těžkým onemocněním ledvin stejné jako ve srovnání s mladými zdravými jedinci.

##### Porucha funkce jater

Studie jednotlivých dávek u jedinců s různým stupněm jaterní cirhózy (třída A, B a C podle Child-Pughovy klasifikace), neodhalila signifikantní vliv jaterního onemocnění na farmakokinetiku aripiprazolu a dehydroaripiprazolu, ale do studie byli zařazeni pouze 3 pacienti s jaterní cirhózou třídy C, což je nedostatečné pro vyvození závěrů na základě jejich metabolické kapacity.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po

opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxikologicky signifikantní účinky byly pozorovány pouze po dávkách nebo expozicích dostatečně převyšujících maximální dávky nebo expozici u člověka, což ukazuje, že účinky jsou omezené nebo nemají význam při klinickém použití. Zahrnují: adrenokortikální toxicitu závislou na dávce (nahromadění pigmentu lipofuscinu a/nebo ztráta parenchymálních buněk) u potkanů po 104 týdnech při dávce 20 mg/kg/den až 60 mg/kg/den (3 až 10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka) a zvýšený výskyt adrenokortikálních karcinomů a kombinovaných adrenokortikálních adenomů/karcinomů u samic potkanů při dávce 60 mg/kg/den (10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka). Nejvyšší nekancerogenní expozice u samic potkanů byla 7krát vyšší než expozice u člověka doporučenou dávkou.

Dalším nálezem byla cholelithiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 mg/kg/den až 125 mg/kg/den (1 až 3násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené klinické dávce nebo 16 až 81násobek maximální doporučené dávky u člověka stanovené v mg/m<sup>2</sup>). Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxyaripiprazolu ve žluči u člověka při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči u opic zjištěných v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

Ve studiích toxicity opakovaných dávek podávaných mláďatům potkanů a psů byl profil toxicity aripiprazolu srovnatelný s tím, který byl pozorován u dospělých zvířat, neurotoxicita nebo nežádoucí účinky na vývoj se nevyskytly.

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 1násobné, než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

mikrokrytalická celulóza  
předbobtnalý kukuřičný škrob  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Explemed 30 mg tablety  
2x14, 4x14 nebo 6x14 tablet v OPA/Al/PVC//Al blistru v papírové krabičce s příbalovou informací.

Explemed 10 mg tablety  
Explemed 15 mg tablety  
1x14, 2x14, 4x14 nebo 6x14 tablet v OPA/Al/PVC//Al blistru v papírové krabičce s příbalovou informací.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Explemed 10 mg tablety: 68/328/15-C  
Explemed 15 mg tablety: 68/329/15-C  
Explemed 30 mg tablety: 68/330/15-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. 7. 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 6. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 3. 2024