

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYKALOR 10 mg tablety

ZYKALOR 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 10 mg aripiprazolu.

Jedna tableta obsahuje 15 mg aripiprazolu.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy

Jedna tableta obsahuje 62,33 mg laktosy.

Jedna tableta obsahuje 93,42 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tablety 10 mg

Růžové tablety ve tvaru obdélníku o rozměrech přibližně 8,5 x 4,0 mm, s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Tablety 15 mg

Světle žluté, kulaté tablety o průměru přibližně 7,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ZYKALOR je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy typu I a k prevenci nových manických epizod u dospělých, u kterých se již převážně manické epizody vyskytly a reagovaly na léčbu aripiprazolem (viz bod 5.1).

ZYKALOR je indikován k až dvanáctitýdenní léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy typu I u dospívajících ve věku 13 let a starších (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

- *Schizofrenie*: doporučená počáteční dávka přípravku ZYKALOR je 10 nebo 15 mg/den a udržovací dávka je 15 mg/den, v dávkovacím schématu jednou denně bez ohledu na jídlo. ZYKALOR je účinný v rozmezí dávek 10–30 mg/den. Zvýšená účinnost dávek vyšších než

denní dávka 15 mg nebyla prokázána, i když u jednotlivých pacientů mohou být přínosné vyšší dávky. Maximální denní dávka nemá překročit 30 mg.

- *Manické epizody u bipolární poruchy typu I:* doporučená počáteční dávka přípravku ZYKALOR 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 přínosné vyšší dávky. Maximální denní dávka nemá překročit 30 mg.
- *Prevence recidivy manických epizod u bipolární poruchy typu I:* k prevenci recidivy manických epizod u pacientů, kteří již užívali aripiprazol v monoterapii nebo kombinované léčbě, má léčba pokračovat stejnou dávkou. Úprava denní dávky včetně jejího snížení má být zvažena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

- *Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších:* doporučená dávka přípravku ZYKALOR je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena dávkou 2 mg po dobu 2 dny (s použitím perorálního roztoku aripiprazolu o koncentraci 1 mg/ml), titrovanou na 5 mg další 2 dny, až do dosažení doporučené denní dávky 10 mg. Dávkování 2 mg/den po dobu 2 dny přípravkem ZYKALOR není možné dosáhnout. Pro dávkování 2 mg/den má být použita jiná vhodná léková forma. Pokud je to vhodné, další zvyšování dávky se má provádět v 5mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1). ZYKALOR je účinný v rozmezí dávek 10–30 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 ZYKALOR se nedoporučuje u pacientů se schizofrenií mladších než 15 let, protože údaje o bezpečnosti a účinnosti nejsou dostačující (viz body 4.8 a 5.1).
- *Manické epizody u bipolární poruchy typu I u dospívajících ve věku 13 let a starších:* doporučená dávka přípravku ZYKALOR je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena dávkou 2 mg po dobu 2 dny (s použitím perorálního roztoku aripiprazolu o koncentraci 1 mg/ml), titrovanou na 5 mg další 2 dny, až do dosažení doporučené denní dávky 10 mg. Dávkování 2 mg/den po dobu 2 dny přípravkem ZYKALOR není možné dosáhnout. Pro dávkování 2 mg/den má být použita jiná vhodná léková forma. Délka léčby má být co nejkratší nutná ke kontrole příznaků 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 závažných nežádoucích účinků včetně těch souvisejících s extrapyramidovými symptomy, somnolencí, únavou a zvýšením tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Dávky vyšší než 10 mg denně mají proto 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 ZYKALOR nedoporučuje používat u pacientů mladších než 13 let (viz také body 4.8 a 5.1).
- *Podrážděnost spojená s autistickou poruchou:* bezpečnost a účinnost přípravku ZYKALOR 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 přípravku ZYKALOR 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 zvoleno obezřetně. Maximální denní dávka 30 mg má však být u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí užívána s opatrností (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není vyžadována úprava dávkování.

Starší pacienti

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

Pohlaví

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

Kuřáci

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

Úpravy dávky z důvodu interakcí

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

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

Způsob podání

Tablety přípravku ZYKALOR jsou určeny k perorálnímu 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 prováděna důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů.

Kardiovaskulární poruchy

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

Při užívání antipsychotických léků byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (VTE). Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často vyskytují získané rizikové faktory VTE, mají být před a během léčby aripiprazolem identifikovány všechny rizikové faktory VTE a provedena preventivní opatření.

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích s aripiprazolem byla incidence prodloužení QT intervalu srovnatelná s placebem. Aripiprazol má být používán s opatrností u pacientů s prodloužením 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 aripiprazol objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, má se zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby (viz bod 4.8). Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo se mohou dokonce objevit až po přerušení léčby.

Ostatní extrapyramidové příznaky

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

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků související s antipsychotickými léky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexíí, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy nestability autonomního nervového systému (nepravdělný tep nebo krevní tlak, tachykardie, diaforéza a srdeční dysrytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Byly však hlášeny případy, kdy zvýšení kreatinfosfokinázy a rabdomyolýza nebyly v souvislosti s NMS. Objevili-li se u pacienta známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání všech antipsychotických léčivých přípravků včetně aripiprazolu musí být přerušeno.

Epileptické 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 užití aripiprazolu opatrnost (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychózou spojenou s demencí

Zvýšená mortalita

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s aripiprazolem (n = 938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 56–99 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 se 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: 78–88 let). Celkově byly u pacientů léčených aripiprazolem zaznamenány cerebrovaskulární 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 z těchto studií, 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 signifikantní rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií (včetně diabetu) nebo s abnormálními glykemickými laboratorními hodnotami 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 antipsychotickým přípravkem včetně aripiprazolu mají být sledováni kvůli známám a příznakům hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetes mellitus nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus mají být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukóзовé kontroly (viz bod 4.8).

Hypersenzitivita

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

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti se často vyskytuje 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 hmotnosti. Pokud k němu dojde, je obvykle spojeno s významnými rizikovými faktory, jako jsou diabetes, onemocnění štítné žlázy nebo adenom hypofýzy v anamnéze. V klinických studiích nebylo prokázáno, že by aripiprazol způsoboval klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti u dospělých (viz bod 5.1). V klinických studiích u dospívajících pacientů 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 antipsychotickou léčbou 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 pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy typu I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání aripiprazolu a stimulancií. Proto je třeba zvláštní opatrnosti, pokud jsou tyto léky 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).

ZYKALOR obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Díky svému antagonismu k α_1 -adrenergním receptorům může aripiprazol zvyšovat účinek některých antihypertenziv.

Vzhledem k primárnímu účinku aripiprazolu na CNS je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost podávání aripiprazolu 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 nutná opatrnost.

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit aripiprazol

Blokátor žaludeční kyseliny, H_2 antagonistá famotidin, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu, ale tento účinek není považován za klinicky významný.

Aripiprazol je metabolizován více způsoby pomocí enzymů CYP2D6 a CYP3A4, ale nikoli pomocí enzymů CYP1A. U kuřáků není proto nutná úprava dávkování.

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

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

Ketokonazol a jiné inhibitory CYP3A4

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} dehydro-aripiprazolu se zvýšily o 77 % resp. o 43 %. U pomalých metabolizérů CYP2D6 může současné použití silných inhibitorů CYP3A4 vést k vyšším plazmatickým koncentracím aripiprazolu oproti koncentracím u rychlých metabolizérů CYP2D6. Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných inhibitorů CYP3A4 s aripiprazolem, možný přínos pro pacienta má převážit 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 itraconazol a inhibitory HIV-proteáz, budou mít 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 souběžné léčby. Při souběžném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem) nebo CYP2D6 (např. escitalopram) s aripiprazolem může dojít k mírnému zvýšení koncentrací aripiprazolu v plazmě.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Při souběžném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a perorálně podávaného 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, geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro dehydro-aripiprazol byly po 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 souběžném podávání aripiprazolu a jiných induktorů CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka tečkovaná) lze očekávat, že budou mít podobné účinky, a proto by měly být provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 má být dávka aripiprazolu 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.

Potenciál aripiprazolu ovlivnit jiné léčivé přípravky

V klinických studiích, neměl aripiprazol v dávce 10–30 mg/den signifikantní vliv na metabolismus substrátů CYP2D6 (poměr dextrometorfan/3-methoxymorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) a CYP3A4 (dextrometorfan). Navíc aripiprazol a dehydro-aripiprazol *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 selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu/selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SSRI/SNRI) nebo léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují koncentrace 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 musí být doporučeno, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo otěhotnět v průběhu léčby aripiprazolem 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 abstinenci 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 se vylučují do lidského mateřského 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 nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky akatizie a nauzea, které se vyskytly u více než 3 % pacientů léčených perorálním aripiprazolem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Incidence nežádoucích účinků (ADRs) souvisejících s léčbou aripiprazolem jsou uvedeny v tabulce níže. Tabulka vychází z nežádoucích účinků hlášených během klinických studií a/nebo při post-marketingovém užívání.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánových systémů a četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ 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 každé skupině četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí klesající závažnosti.

Četnost výskytu nežádoucích účinků hlášených po uvedení přípravku na trh nelze stanovit, jelikož jsou získány ze spontánních hlášení. V důsledku toho je četnost těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako "není známo".

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Alergické reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém včetně oteklého jazyka, edému jazyka, edému obličeje, pruritu alergického původu nebo kopřivky)
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinemie Snížená hladina prolaktinu v krvi	Diabetické kóma hyperosmolární Diabetická ketoacidóza
Poruchy metabolismu a výživy	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatremie Anorexie
Psychiatrické poruchy	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 Agresivita Agitovanost

	Časté	Méně časté	Není známo
			Nervozita
Poruchy nervového systému	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
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Diplopie Fotofobie	Okulogyrická krize
Srdeční poruchy		Tachykardie	Náhlá nevysvětlitelná smrt Torsades de pointes Komorové arytmie Srdeční zástava Bradykardie
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze	Žilní tromboembolismus (včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy) Hypertenze Synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytavka	Pneumonie aspirační Laryngospasmus Orofaryngeální spasmus
Gastrointestinální poruchy	Obstipace Dyspepsie Nauzea Hypersekrece slin Zvracení		Pankreatitida Dysfagie Diarea Břišní dyskomfort Žaludeční dyskomfort
Poruchy jater a žlučových cest			Selhání jater Hepatitida Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka Fotosenzitivní reakce Alopecie Hyperhidróza

	Časté	Méně časté	Není známo
			Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Rabdomyolýza Myalgie Ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest			Močová inkontinence Močová retence
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím			Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava		Porucha termoregulace (např. hypotermie, pyrexie) Bolest na hrudi Periferní otok
Vyšetření			Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) Zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT) Zvýšení alkalické fosfatázy Proloužení QT intervalu Zvýšená glykemie Zvýšený glykosylovaný hemoglobin Kolísání hladiny glukosy v krvi Zvýšení kreatinfosfokinázy

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dospělí

Extrapyramidové 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 typu I - ve 12týdenní kontrolované studii byla incidence EPS 23,5 % u pacientů léčených aripiprazolem a 53,3 % u pacientů léčených haloperidolem. V jiné 12týdenní studii byla incidence EPS 26,6 % u pacientů léčených aripiprazolem a 17,6 % u pacientů léčených lithiem. V dlouhodobé 26týdenní udržovací fázi studie kontrolované placebem byla incidence EPS 18,2 % u pacientů léčených aripiprazolem a 15,7 % u pacientů užívajících placebo.

Akatizie - v placebem kontrolované studii byla incidence akatizie 12,1 % u pacientů s bipolární poruchou léčených aripiprazolem a 3,2 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů se schizofrenií léčených aripiprazolem byla incidence 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 antipsychotik první generace. Zvýšené riziko akutní dystonie bylo pozorováno u mužů a mladších věkových skupin.

Prolaktin

V klinických studiích pro schválené indikace a v postmarketingovém sledování bylo u aripiprazolu pozorováno jak zvýšení, tak i snížení sérového prolaktinu ve srovnání s výchozím stavem (bod 5.1).

Laboratorní parametry

Srovnání aripiprazolu a placeba 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 populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších

V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii zahrnující 302 dospívajících (13–17 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 častěji než u placeba): somnolence/sedace a extrapyramidová porucha byly hlášeny velmi často ($\geq 1/10$), sucho v ústech, zvýšená chuť k jídlu a ortostatická hypotenze byly hlášeny často ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

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

V populaci dospívajících pacientů (13–17 let) se schizofrenií s expozicí aripiprazolu od 5 do 30 mg po dobu až 72 měsíců byla incidence nízkých sérových hladin prolaktinu u děvčat (< 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 (13–17 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 typu 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 %), akatizie (16,0 %) a únava (11,8 %); časté ($\geq 1/100$, < 1/10) bolest v horní části břicha, zvýšená tepová 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 akatizie (incidence byly 10 mg: 12,1 %, 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

Průměrná změna tělesné hmotnosti činila u dospívajících s bipolární poruchou typu 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 (10–17 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

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

V klinických studiích a během postmarketingové zkušenosti bylo u dospělých pacientů identifikováno náhodné nebo záměrné akutní předávkování samotným aripiprazolem hlášenými dávkami odhadovanými až do hodnoty 1 260 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 (do hodnoty 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 proto má začít s monitorováním kardiovaskulárního systému včetně průběžného monitoringu EKG k odhalení možných arytmií. Po jakémkoli potvrzeném předávkování 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: jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX12

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie a bipolární poruchy typu I je zprostředkovaná kombinací částečného agonizmu na dopaminových D2 a serotoninových 5-HT1A receptorech a antagonizmu na serotoninových 5-HT2A receptorech. 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 5-HT1A a 5-HT2A receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D4, serotoninovým 5-HT2C a 5-HT7, 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, nežli jsou subtypy dopaminových nebo serotoninových receptorů.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 do 30 mg podávané jednou denně zdravým jedincům po dobu 2 týdnů vyvolaly na dávce závislou redukci vazby 11C-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 1 228 dospělých pacientů se schizofrenií s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno větší statisticky signifikantní zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

Aripiprazol je účinný v udržení klinického zlepšení během pokračovací léčby u dospělých pacientů, kteří reagovali na iniciální léčbu. V haloperidolem kontrolované klinické studii byl podíl reagujících pacientů zachovávajících si odpověď na léčbu léčivým přípravkem 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 hodnotící škály deprese podle Montgomeryho-Asbergové (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 tělesné 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, triglyceridů, vysokodenzitního lipoproteinu (HDL) a nízkodenzitního lipoproteinu (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 typu I

Ve dvou 3týdenních, placebem kontrolovaných studiích monoterapie s flexibilním dávkováním, které zahrnovaly pacienty s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy typu 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 typu I, nevykázala léčba aripiprazolem vyšší účinnost vůči placebu.

Ve dvou 12týdenních, placebem a aktivní látkou kontrolovaných studiích monoterapie u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy typu 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 typu 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.

Ve 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 typu I, kteří dosáhli udržované remise (Youngova škála mánie (YMRS) a MADRS s celkovým skóre ≤ 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 placebu v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebu měřenou pomocí globální klinické škály celkového dojmu – verze pro bipolární poruchu (CGI-BP) a škály 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 ve dvojité zaslepené studii. Byly stanoveny 4 podskupiny v randomizované fázi, a to: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát.

Podle Kaplan-Meiera byl výskyt 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 se schizofrenií (13–17 let), s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno větší, statisticky signifikantní, zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

V subanalýze dospívajících 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 13–17 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, 0,242-0,879) 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 (13–14 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 typu I u dětí a dospívajících

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

Prokázala se superiorita aripiprazolu ve srovnání s placebem ve změně celkového Y-MRS 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 pediatrických 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 flexibilní dávkou (2–15 mg/den) a druhá s fixní dávkou (5, 10 nebo 15 mg/den)] a v jedné 52týdenní otevřené studii. Dávkování v těchto studiích bylo zahájeno dávkou 2 mg/den, po týdně bylo zvýšeno na 5 mg/den a dále zvyšováno 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 podrážděnosti v kontrolním listu problematického chování (the Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Nicméně klinická závažnost těchto zjištění nebyla stanovena. Bezpečnostní profil zahrnoval nárůst 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 děvčat (< 3 ng/ml) 27/46 (58,7 %) a u chlapců (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). V placebem kontrolovaných studiích byl průměrný nárůst 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 (2–15 mg/den) v délce 13–26 týdnů byli pacienti se stabilní odpovědí buď dále udržováni na aripiprazolu nebo převedeni na placebo po dobu dalších 16 týdnů. Výskyt relapsu podle Kaplana-Meiera činil 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 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 pediatrické populace (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 7–17 let a jejich průměrné 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 s 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 - 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 obou těchto krátkodobých studiích nebyla stanovena klinická relevance zjištění účinnosti s ohledem na rozsah 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 aripiprazolem 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 3–5 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 široce distribuován do celého těla a zdánlivý distribuční objem 4,9 l/kg svědčí pro rozsáhlou extravaskulární distribuci. V terapeutických koncentracích se aripiprazol a dehydro-aripiprazol váží 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 dehydro-aripiprazol představuje při 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 [¹⁴C] 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.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace

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

Starší pacienti

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými jedinci, ani nebyl nalezen vliv věku na farmakokinetiku 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 charakteristiky aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu 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 dle Child-Pugh), neodhalila signifikantní vliv jaterního onemocnění na farmakokinetiku aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu, 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 20–60 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 při doporučené dávce.

Dalším nálezem byla cholelithiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 až 125 mg/kg/den (1- až 3násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené klinické dávce nebo 16- až 81násobek doporučené dávky u člověka stanovené v mg/m²). Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic 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 11násobné 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

monohydrát laktosy

mikrokrytalická celulóza (typ 101)

kukuřičný škrob

sodná sůl kroskarmelosy

hyprolosa

magnesium-stearát

10 mg tablety

červený oxid železitý (E172)

15 mg tablety

žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibilitý

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistry, krabičky po 14, 28, 30, 56, 60, 84 a 90 tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ZYKALOR 10 mg tablety: 68/526/15-C

ZYKALOR 15 mg tablety: 68/527/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 10. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 1. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 8. 2022