

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aripiprazole Accord Healthcare 10 mg tablety
Aripiprazole Accord Healthcare 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 10 mg.
Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 55,8 mg v 1 tabletě

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 15 mg.
Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 83,7 mg v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta 10 mg
Tableta ve tvaru tobolky, bikonvexní, bílá, o rozměrech 8 mm x 5 mm, s vyraženým "10" na jedné straně a "ZL" na druhé straně.

Tableta 15 mg
Kulatá, bikonvexní, bílá tableta o průměru 7 mm, s vyraženým "15" na jedné straně a "ZL" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aripiprazole Accord Healthcare je indikován k léčbě schizofrenie u dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších.

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

Přípravek Aripiprazole Accord Healthcare 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 Aripiprazole Accord Healthcare je 10 nebo 15

mg/den s udržovací dávkou 15 mg/den, podávaná v dávkovacím schématu jednou denně bez ohledu na jídlo.

Přípravek Aripiprazole Accord Healthcare je účinný v rozmezí 10-30 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 Aripiprazole Accord Healthcare je 15 mg podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo, buď v monoterapii nebo 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 v kombinované léčbě, léčba pokračuje ve stejné dávce. Úprava denní dávky včetně jejího snížení má být zvážena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku Aripiprazole Accord Healthcare je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (použití aripiprazolu ve formě perorálního roztoku), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg. 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).

Přípravek Aripiprazole Accord Healthcare je účinný v dávkovacím rozpětí 10 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 Aripiprazole Accord Healthcare 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 aripiprazolu je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena 2 mg po 2 dny (použití aripiprazolu ve formě perorálního roztoku), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky.

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/den mají tedy být užívány jen ve výjimečných případech a za přísného klinického monitorování (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

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

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

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava 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

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost aripiprazolu v léčbě schizofrenie nebo manických epizod u bipolární poruchy 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

Není nutná úprava dávkování u pacientek žen ve srovnání s pacienty muži (viz bod 5.2).

Kuřáci

Vzhledem ke způsobu metabolismu aripiprazolu, není u kuřáků nutná úprava dávkování (viz bod 4.5).

Úprava dávkování z důvodu interakcí:

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

Způsob podání

Tablety přípravku Aripiprazole Accord Healthcare jsou určeny k perorálnímu podání. Tablety dispergovatelné v ústech nebo perorální roztok mohou být alternativa k tabletám přípravku Aripiprazole Accord Healthcare pro pacienty, kteří mají potíže s polykáním tablet přípravku Aripiprazole Accord Healthcare (viz bod 5.2).

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 převodu), cerebrovaskulárním onemocněním, stavy, které by mohly pacienty predisponovat k hypotenzi (dehydratace, hypovolémie a léčby antihypertenzivy) nebo s hypertenzí včetně akcelerované nebo maligní.

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, měly by být před i během léčby přípravkem Aripiprazole Accord Healthcare tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Prodloužení intervalu QT

V klinických studiích s aripiprazolem byla incidence prodloužení intervalu QT 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 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 přípravek Aripiprazole Accord Healthcare 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 související 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 vzácně hlášeny případy záchvatů v průběhu léčby aripiprazolem. Proto u pacientů, kteří mají záchvatovité onemocnění v anamnéze nebo mají stavy provázané záchvaty, vyžaduje podávání aripiprazolu opatrnost (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychotickými příznaky souvisejícími 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 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: 78-88 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 pro léčbu pacientů s psychózou související 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 laboratorní hodnoty ve srovnání s placebem. Konkrétní odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií u pacientů léčených aripiprazolem a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotikem včetně aripiprazolu mají být sledováni kvůli příznakům a symptomům hyperglykemie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem mellitem nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus mají být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukózové 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 hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení tělesné hmotnosti, a kvůli 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 aripiprazol způsobuje klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti u dospělých (viz bod 5.1). V klinických studiích u dospívajících pacientů s bipolární mánií se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Zvýšení 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, zeptaly pacientů nebo jejich pečovateli konkrétně na rozvoj nových nebo zesílení stávajících nutkání v oblasti hráčství, sexuálních nutkání, kompulzivního nakupování, záchvatovitěho 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).

Laktosa

Tablety přípravku Aripiprazole Accord Healthcare obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Pacienti s komorbiditou poruchy pozornosti 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 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; viz bod 4.2) je třeba dbát zvýšené opatrnosti a zvážit zahájení léčby nižší dávkou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenziv kvůli svému antagonismu k α_1 -adrenergním receptorům.

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 nutné zachovat opatrnost.

Možnost ovlivnění aripiprazolu jinými léčivými přípravky

H₂ antagonist a 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, dehydro-aripiprazolu, byly sníženy o 32 % a 47 %. Dávka aripiprazolu při současném podávání s chinidinem má 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. o 43 %. Současné užití silných inhibitorů CYP3A4 s látkami, které jsou metabolizovány pomocí CYP2D6 jen slabě, může vyústit ve vyšší plazmatické koncentrace aripiprazolu ve srovnání s těmi, které jsou CYP2D6 metabolizovány významně.

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, dávka aripiprazolu má být snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP3A4, jako je itraconazol a inhibitory HIV proteáz 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 může dojít k mírnému zvýšení plazmatických koncentrací aripiprazolu.

Karbamazepin a jiné CYP3A4 induktory

Při současném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a perorálně podávaného aripiprazolu pacientům se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou byly geometrické průměry hodnot $C_{\max}$ a AUC aripiprazolu o 68 % resp. 73 % nižší ve srovnání se samostatným podáním aripiprazolu (30 mg). Podobně je to u dehydroaripiprazolu, kde $C_{\max}$ a AUC po současném podání karbamazepinu se o 69 % a 71 % snížily, v porovnání s následující léčbou jen samotným aripiprazolem.

Je-li aripiprazol podáván souběžně s karbamazepinem, dávka aripiprazolu má být dvojnásobná. Při současném podávání aripiprazolu a jiných 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.

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 léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují hladinu aripiprazolu (viz bod 4.8).

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků aripiprazolem

V klinických studiích, neměl aripiprazol v denní 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 dehydroaripiprazol *in vitro* neprokázal schopnost ovlivnit metabolismus zprostředkovávaný CYP1A2. Tudíž je nepravděpodobné, že by aripiprazol způsobil klinicky významné lékové interakce léčivých přípravků zprostředkované těmito enzymy.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie aripiprazolu 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 v průběhu léčby aripiprazolem zamýšlejí otěhotnět. Vzhledem k nedostatečným informacím o bezpečnosti u lidí a obavám vyvolaným reprodukčními studiemi na zvířatech, se tento lék nemá během těhotenství užívat, aniž by očekávaný přínos jasně převážil potenciální riziko pro plod.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně aripiprazolu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání po porodu i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni (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, 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 post-marketingovém užívání.

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
Poruchy krve a			Leukopenie

lymfatického systému			Neutropenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Alergické reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, včetně oteklého jazyka, edému jazyka, edému obličeje, svědění alergického původu nebo kopřivky)
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinémie Snížená hladina prolaktinu v krvi	Diabetické hyperosmolární kóma 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 Porománie Agrese Agitovanost Nervozita
Poruchy nervového systému	Akatizie Extrapiramidová porucha Tremor Bolest hlavy Sedace Somnolence Závrať	Tardivní dyskineze Dystonie Syndrom neklidných nohou	Neuroleptický maligní syndrom 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
Cevní 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	Zácpa Dyspepsie Nauzea		Pankreatitida Dysfagie Průjem

	Hypersekrece slin Zvracení		Břišní dyskomfort Žaludeční dyskomfort
Poruchy jater a žlučových cest			Selhání jater Hepatitida Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka Fotosenzitivní reakce Alopecie Hyperhidróza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Rhabdomyolýza 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 (tj. hypotermie, pyrexie) Bolest na hrudi Periferní otok
Vyšetření			Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza 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 incidence EPS byla 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 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 mnohem častěji než u placeba):

somnolence/sedace a extrapyramidové poruchy byly hlášeny velmi často ($\geq 1/10$) a 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, dvojité 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 inzulinu 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 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 (13-17 let) se schizofrenií s expozicí aripiprazolu od 5 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 (13-17 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 %), akatizie (16,0 %) a únava (11,8 %) a časté ($\geq 1/100$ až < 1/10) bolesti 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 akatizie (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 (10-17 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 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 (do hodnoty 195 mg) u dětí bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky závažné hlášené 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 arytmí. 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 agonizmu dopaminových D_2 a serotoninových HT_{1A} receptorů a antagonizmu serotoninových $5-HT_{2A}$ 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 D_2 a D_3 , serotoninovým $5-HT_{1A}$ a $5-HT_{2A}$ receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D_4 , serotoninovým $5-HT_{2C}$ a $5-HT_7$, alfa-1 adrenergním a histaminovým H_1 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 ^{11}C -raklopridu, ligandu receptoru D_2/D_3 , v nc. caudatus a putamen, zjištěnou pozitronovou emisní tomografií.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí

Schizofrenie

Ve třech krátkodobých (4-6 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.

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 sledovaný parametr bylo užito aktuálního skóre na

hodnotící škále, včetně PANSS a Montgomery-Asberg hodnotící škály deprese, 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 primárně sledovaným 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, 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 I

Ve dvou 3týdenních placebem kontrolovaných monoterapeutických studiích s flexibilním dávkováním, které zahrnovaly pacienty s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, vykazala 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, nevykazala 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, vykazala léčba aripiprazolem vyšší účinnost než placebo během 3 týdnů a zachování účinku srovnatelného s lithiem nebo haloperidolem ve 12. týdnu. Léčba aripiprazolem rovněž vykazala 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, vykazalo 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 stabilizované fáze před randomizací, vykázal aripiprazol vyšší účinnost než placebo v prevenci bipolární recidivy, zejména v prevenci recidivy mánie, avšak neprokázal vyšší účinnost oproti placebo 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 ≤ 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 placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo 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 měřené 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 ve dvojité zaslepené studii. Byly stanoveny 4 podskupiny v randomizované fázi, a to: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát. Míra rekurence jakékoli epizody nálady při adjuvantní terapii (při použití Kaplan-Meierovy metody) byla 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 (13-17 let), s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno větší, statisticky signifikantní 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 13-17 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 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 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 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 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 (2-15 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 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 (2-15 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. 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 dvojité zaslepené placebem kontrolované 8týdenní studii s použitím designu léčebné skupiny užívající fixní dávku podle 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, dvojité 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 – 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 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 žádná vliv na farmakokinetiku aripiprazolu.

Distribuce

Aripiprazol je dobře distribuován do celého těla a zdánlivý distribuční objem 4,9 l/kg svědčí pro rozsáhlou extravaskulární distribuci. 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 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 stolici.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika aripiprazolu a dehydroaripiprazolu 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 věkový rozdíl 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 podstatné rozdíly v účinku kouření na farmakokinetiku aripiprazolu.

Rasa

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

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické ukazatelé 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 20-60 mg/kg/den (3 až 10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u lidí) 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 lidí). Nejvyšší nekancerogenní expozice u samic potkanů byla 7krát vyšší než expozice u lidí doporučenou dávkou.

Dalším nálezem byla cholelithiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25-125 mg/kg/den (1 až 3násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené klinické dávce nebo 16 až 81násobek doporučené dávky u lidí stanovené v mg/m²). Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxyaripiprazolu 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 reakce 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

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob

Hyprolosa
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Al blistry:

3 roky

Lahvičky:

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry:

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

Lahvička:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte lahvičku pevně uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC/Al blistry) s protlačovací folií.

HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním a šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

HDPE lahvička s PE odklápěcím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu. Lahvička obsahuje jednu utěsněnou nádobu obsahující vysoušedlo silikagel.

Velikosti balení:

Blistry s protlačovací folií: 14, 28, 30, 56, a 98 tablet.

Lahvičky s vysoušedlem nebo bez něj: 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Aripiprazole Accord Healthcare 10 mg: 68/321/15-C

Aripiprazole Accord Healthcare 15 mg: 68/322/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 7. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 2. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 2. 2023