

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abyca 10 mg tablety

Abyca 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Abyca 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 10 mg aripiprazolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 64,98 mg laktózy.

Abyca 15 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 15 mg aripiprazolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 97,47 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek v bodě 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Abyca 10 mg tablety

Oválné, mělké, konvexní růžové tablety o rozměrech $8,8 \pm 0,2$ mm x $5,0 \pm 0,2$ mm.

Abyca 15 mg tablety

Kulaté, mělké, konvexní žluté tablety o průměru $7,0 \pm 0,2$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutická indikace

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Schizofrenie: doporučená počáteční dávka přípravku Abyca je 10 mg/den nebo 15 mg/den s udržovací dávkou 15 mg/den, podávaná v dávkovacím schématu jednou denně bez ohledu na jídlo. Přípravek Abyca je účinný v rozmezí 10 mg/den až 30 mg/den. Zvýšená účinnost denních dávek vyšších než 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 Abyca je 15 mg podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo, buď v monoterapii nebo v kombinované léčbě (viz bod 5.1). U některých pacientů mohou být přínosnější vyšší dávky. Maximální denní dávka nemá překročit 30 mg.

Prevence recidivy manických epizod u bipolární poruchy I: při prevenci recidivy manických epizod u pacientů, kteří již užívali aripiprazol v monoterapii nebo kombinované terapii, 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 Abyca je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena dávkou 2 mg po 2 dny (za použití perorálního roztoku o koncentraci 1 mg/ml), 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 5mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1). Přípravek Abyca je dostupný pouze ve formě tablet o síle 10 mg a 15 mg, pro počáteční titraci dávky je nutné použít přípravek jiného držitele rozhodnutí o registraci.

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

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

Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších: doporučená dávka přípravku Abyca je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena dávkou 2 mg/den po 2 dny (za použití perorálního roztoku aripiprazolu o koncentraci 1 mg/ml), titrovaná na 5 mg/den po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg. Přípravek Abyca je dostupný pouze ve formě tablet o síle 10 mg a 15 mg, pro počáteční titraci dávky je nutné použít přípravek jiného držitele rozhodnutí o registraci. Léčba má trvat co

nejkratší dobu nutnou 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 významných nežádoucích účinků včetně těch souvisejících s EPS, somnolencí, únavou a zvýšením tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Dávky vyšší než 10 mg denně mají tedy být užívány jen ve výjimečných případech a za přísného klinického sledování (viz body 4.4, 4.8 a 5.1). U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se Abyca nedoporučuje používat u pacientů do 13 let (viz také body 4.8 a 5.1).

Podrážděnost spojená s autistickou poruchou: bezpečnost a účinnost aripiprazolu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí.

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 uvedeny 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 voleno opatrně, maximální denní dávka 30 mg má být u pacientů s těžkou poruchou funkce jater užívána jen v nezbytných případech (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování.

Starší osoby

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

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

Kuřáci

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

Úprava dávky 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 nebo 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 vyrazen, dávka aripiprazolu má být snížena na doporučenou dávku (viz bod 4.5).

Způsob podání

Přípravek Abyca je určen 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 souvisí s psychotickým onemocněním a poruchami nálady a v některých případech byl hlášen časně po zahájení nebo změně antipsychotické léčby, včetně léčby aripiprazolem (viz bod 4.8). Antipsychotická léčba vysoce rizikových pacientů má být provázena důkladným dohledem.

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, hypovolemie a léčba antihypertenzivy) nebo s hypertenzí včetně akcelerované nebo maligní. Při užívání antipsychotických léků byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (venous thromboembolism, VTE). Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často vyskytují získané rizikové faktory pro VTE, mají být zjištěny všechny možné rizikové faktory pro VTE před a během léčby aripiprazolem a mají být provedena preventivní opatření.

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích s aripiprazolem byla incidence prodloužení intervalu QT srovnatelná s placebem. Přesto má být přípravek Abyca 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 přípravek Abyca vyskytnou známky a příznaky tardivní dyskineze, 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 (EPS)

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 přísné klinické sledování.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků související s terapií antipsychotiky. 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 (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profuzní pocení a srdeční arytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Byly však také 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.

Epileptické záchvaty

V průběhu léčby aripiprazolem byly v klinických studiích méně často hlášeny případy epileptických záchvatů. Proto u pacientů, kteří mají záchvatovité onemocnění v anamnéze nebo mají stavy provázené epileptickými záchvaty, vyžaduje užití aripiprazolu opatrnost.

Starší pacienti s psychotickými příznaky spojenými s demencí

Zvýšená mortalita

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

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

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

Přípravek Abyca není určen k léčbě psychotických příznaků spojených s demencí.

Hyperglykémie a diabetes mellitus

Hyperglykémie, 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 hyperglykémií (včetně diabetu) anebo abnormální glykemické laboratorních hodnoty ve srovnání s placebem. Konkrétní odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykémií u pacientů léčených aripiprazolem a jinými atypickými antipsychotiky nejsou dostupné. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotikou, včetně aripiprazolu, mají být sledováni kvůli známám a příznakům hyperglykémie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). Diabetičtí pacienti a pacienti s rizikovými faktory 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 tělesné hmotnosti je často pozorováno u pacientů se schizofrenií a bipolární mání kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení tělesné hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících aripiprazol zaznamenáno zvýšení tělesné hmotnosti. Pokud k němu dojde, je obvykle spojeno s významnými rizikovými faktory, jako jsou diabetes, onemocnění štítné žlázy nebo adenom hypofýzy v anamnéze. 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 mání se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst tělesné hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mání monitorovat. Pokud je nárůst tělesné hmotnosti klinicky významný, je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.8).

Dysfagie

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

Patologické hráčství a impulzivní poruchy

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 impulzivních poruch mohou být spojeny se základním onemocněním; v některých případech však bylo hlášeno, že nutkání ustala, když byla dávka snížena nebo když byl přípravek vysazen. Pokud nejsou impulzivní poruchy rozpoznány, mohou vést k újmě u pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta při užívání aripiprazolu rozvinou taková nutkání, zvažte snížení dávky nebo vysazení léku (viz bod 4.8).

Pacienti s komorbiditou poruchy osobnosti s hyperaktivitou (ADHD)

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

Pády

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

Laktóza

Tablety přípravku Abyca obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících aripiprazol byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Lékař musí zvážit toto riziko při současném podávání aripiprazolu s dalšími serotonergními látkami (jako jsou SSRI (např. paroxetin, fluoxetin), SNRI (např. venlafaxin), TCA (např. klomipramin, amitriptylin), jiná antidepresiva (např. tryptofan, třezalka tečkovaná), opioidní analgetika (např. pethidin, tramadol), antimigrenika (např. sumatriptan, zolmitriptan) a jiné) nebo látkami, které zvyšují koncentraci aripiprazolu. (viz bod 4.8)

Možnost ovlivnění účinku aripiprazolu jinými léčivými přípravky

Aripiprazol je metabolizován více způsoby pomocí enzymů CYP2D6 a CYP3A4, ale nikoli pomocí enzymů CYP1A (u kuřáků tedy není nutná žádná úprava dávkování).

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii u zdravých dobrovolníků bylo zaznamenáno zvýšení hodnoty AUC aripiprazolu o 107 %, bez současné změny C_{\max} , při podávání silného inhibitoru enzymu CYP2D6 (chinidin). Hodnota AUC aktivního metabolitu, dehydroaripiprazolu, byla snížena o 32 % a hodnota C_{\max} o 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, mají podobný účinek, a tudíž se má použít podobné snížení dávkování.

Při souběžném podávání slabých inhibitorů CYP2D6 (např. escitalopram) s aripiprazolem může dojít k mírnému zvýšení koncentrací aripiprazolu v plazmě. Amiodaron je slabým inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6. Vzhledem k jeho dlouhému poločasu může dojít k interakcím i po několika měsících od ukončení léčby amiodaronem. Při současném/nedávném užívání amiodaronu má být dávka aripiprazolu volena opatrně.

Ketokonazol a jiné inhibitory CYP3A4

V klinické studii u zdravých dobrovolníků bylo zaznamenáno zvýšení hodnoty AUC o 63 % a C_{\max} o 37 % při podávání silného inhibitoru enzymu CYP3A4 (ketokonazol). Hodnota AUC aktivního metabolitu, dehydroaripiprazolu, byla zvýšena o 77 % a hodnota C_{\max} o 43 %. Užívání silných inhibitorů CYP3A4 v kombinaci s aripiprazolem může vést u pomalých metabolizátorů CYP2D6 ke zvýšeným plazmatickým koncentracím aripiprazolu, oproti užívání kombinace těchto látek u rychlých metabolizátorů CYP2D6.

Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných inhibitorů CYP3A4 s aripiprazolem, má možný přínos pro pacienta převážet možná rizika.

V případě současného podávání ketokonazolu a aripiprazolu má být dávka aripiprazolu snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze předpokládat, že ostatní silné inhibitory CYP3A4, jako je itraconazol a inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir, indinavir) mají podobný účinek, a tudíž se má použít podobné snížení dávkování (viz bod 4.2).

Při souběžném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem) s aripiprazolem může dojít k mírnému zvýšení koncentrací aripiprazolu v plazmě.

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

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

U pacientů se schizofrenií byly při souběžném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a aripiprazolu geometrické průměry C_{\max} sniženy o 68 % a AUC o 73 %, ve srovnání s podáváním aripiprazolu (30 mg) samotného. Obdobně byly sniženy i geometrické průměry pro dehydroaripiprazol, C_{\max} o 69 % a AUC o 71 %. Je-li aripiprazol podáván souběžně s karbamazepinem, dávka aripiprazolu má být zdvojnásobena. Při souběžném užívání aripiprazolu a jiných induktorů CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka tečkovaná) lze očekávat podobné účinky, a proto má být provázeno podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 má být dávka aripiprazolu snížena na doporučenou dávku.

Valproát a lithium

Při současném užívání aripiprazolu s valproátem nebo s lithiem nedošlo k signifikantním změnám plazmatické koncentrace aripiprazolu. Není tedy nutná úprava jeho dávky.

Famotidin

Antagonista H_2 histaminového receptoru, famotidin, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu, ale tento účinek není považován za klinicky relevantní.

Možnost ovlivnění účinku jiných léčivých přípravků aripiprazolem

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

Léky prodlužující QT interval

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

Alkohol

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

Antihypertenziva

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenziv vzhledem k antagonistickému působení na α_1 -adrenergních receptorech.

Valproát, lithium, lamotrigin

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 s aripiprazolem u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinnou souvislost s aripiprazolem nebylo možné prokázat. Studie na zvířatech nemohou vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám musí být doporučeno, aby informovaly svého lékaře, pokud otěhotní v průběhu léčby aripiprazolem, nebo pokud otěhotnět zamýšlejí. Vzhledem k nedostatečným informacím o bezpečnosti u člověka a obavám vyvolaným reprodukčními studiemi na zvířatech, se tento lék nesmí během těhotenství užívat, aniž by očekávaný přínos jasně ospravedlnil potenciální riziko pro plod.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni antipsychotikům (včetně aripiprazolu), existuje riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Novorozenci proto musí 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 získaných ze studií reprodukční toxicity aripiprazol nenarušuje 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 po uvedení přípravku na trh.

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 lymfatického systému			Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, otok jazyku, edém jazyku, edém obličeje, svědění alergického původu nebo kopřivka)
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinemie Snížená hladina prolaktinu v krvi	Diabetické hyperosmolární kóma Diabetická ketoacidóza
Poruchy metabolismu a výživy	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatremie Anorexie Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy	Insomnie Anxieta Neklid	Deprese Hypersexualita	Sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky a dokonaná sebevražda (viz bod 4.4), Patologické hráčství Porucha kontroly impulzů Záchvatovité přejídání Kompulzivní nakupování Porománie Agresivita Agitovanost Nervozita
Poruchy nervového systému	Akatizie Extrapramidová porucha Tremor Bolest hlavy Sedace Závrať Somnolence	Tardivní dyskineze Dystonie Syndrom neklidných nohou	Maligní neuroleptický syndrom Grand-mal záchvat Serotoninový syndrom Porucha řeči
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Diplopie Fotofobie	Okulogrická krize
Srdeční poruchy		Tachykardie	Nevysvětlitelná náhlá smrt Torsade de pointes Komorová arytmie Srdeční zástava Bradykardie
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze	Venózní tromboembolie (včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy) Hypertenze Synkopa

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytání	Aspirační pneumonie Laryngospasmus Orofaryngeální spasmus
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Dyspepsie Nauzea Hypersekrece slin Zvracení		Pankreatitida Dysfagie Průjem Břišní diskomfort Žaludeční diskomfort
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 Retence moči
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			<u>Zvýšené hladiny:</u> Jaterních aminotransferáz (ALT, AST, GGT), alkalické fosfatázy, kreatinfosfokinázy, glykémie, glykovaného hemoglobinu <u>Kolísající hladina:</u> glykémie

			Prodloužení QT intervalu
--	--	--	--------------------------

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dospělá populace:

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 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 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 byla incidence akatizie 6,2 % a 3,0 % u pacientů se schizofrenií užívajících placebo.

Dystonie:

Skupinový efekt: U citlivých jedinců se mohou během počátečních dnů léčby objevit symptomy dystonie a dlouhotrvající abnormální kontrakce svalových skupin. 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 již při nízkých dávkách, častěji a s vyšší závažností se objevují ve vyšších dávkách a u vysoce účinných antipsychotik 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

Rutiní laboratorní testy, včetně lipidových parametrů (viz bod 5.1), neodhalily žádné klinicky významné odlišnosti u pacientů léčených aripiprazolem oproti pacientům užívajícím placebo. Většinou přechodné a asymptomatické zvýšení CPK

(kreatinfosfokinázy) bylo pozorováno u 3,5 % pacientů léčených aripiprazolem, ve srovnání s 2,0 % pacientů užívajících placebo.

Pediatrická populace:

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších

V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii zahrnující 302 dospívajících (13 až 17 let) se schizofrenií byly četnost výskytu a typy nežádoucích účinků podobné jako u dospělých, kromě následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny častěji u dospívajících užívajících aripiprazol, než u dospělých užívajících aripiprazol (a mnohem častěji než u placeba):

<i>velmi časté</i> ($\geq 1/10$)	somnolence/sedace extrapyramidové poruchy
<i>časté</i> ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	sucho v ústech zvýšená chuť k jídlu ortostatická hypotenze

Bezpečnostní profil aripiprazolu oproti placebo byl v 26týdenní otevřené studii podobný, jako v krátkodobé, placebem kontrolované studii.

Bezpečnostní profil dlouhodobého, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného hodnocení byl také podobný, s výjimkou následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny častěji než u pediatrických pacientů užívajících placebo:

<i>časté</i> ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	arytmie leukopenie zvýšení hladiny inzulínu v krvi snížení tělesné hmotnosti
---	---

Snížené hladiny prolaktinu:

V souhrnné populaci zahrnující dospívající (13 až 17 let) se schizofrenií s expozicí až 2 roky byl výskyt nízkých hladin sérového prolaktinu u děvčat (< 3 ng/ml) 29,5 % a u chlapců (< 2 ng/ml) 48,3 %. V populaci dospívajících pacientů (13 až 17 let) se schizofrenií s expozicí aripiprazolu od 5 mg do 30 mg po dobu až 72 měsíců byla incidence nízkých sérových hladin prolaktinu u děvčat (< 3 ng/ml) a u chlapců (< 2 ng/ml) 25,6 % v prvním a 45,0 % v druhém případě.

čevčat (< 3 ng/ml) a u chlapců (< 2 ng/ml) 25,6 % v prvním a 45,0 % v druhém případě.

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

Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících od 13 let a starších

Frekvence a typ nežádoucích účinků u dospívajících s bipolární poruchou I byly podobné jako u dospělých, s výjimkou následujících nežádoucích účinků:

<i>velmi časté</i> ($\geq 1/10$)	somnolence (23,0 %) extrapyramidová porucha (18,4 %) akatzie (16,0 %) únava (11,8 %)
<i>časté</i> ($\geq 1/100$, až $1/10$)	bolest v horní části břicha zvýšená srdeční frekvence

zvýšení tělesné hmotnosti
zvýšená chuť k jídlu
svalové záškuby a dyskineze

Následující nežádoucí účinky byly potenciálně závislé na dávce:

Extrapyramidová porucha (incidence u 10 mg: 9,1 %, 30 mg: 28,8 %; placebo: 1,7 %)

Akatizie (incidence u 10 mg: 12,1 %, 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

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

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

Snížené hladiny prolaktinu:

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

Patologické hráčství a jiné impulzivní poruchy

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 kardiovaskulárním monitorováním včetně průběžného monitoringu EKG k odhalení možných arytmí. Po jakémkoli potvrzeném předávkování nebo při podezření na něj má lékařský dohled a sledování trvat až do pacientova zotavení.

Živočišné uhlí

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 v takovém případě 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 účinnosti aripiprazolu při léčbě schizofrenie a bipolární poruchy I je dosaženo prostřednictvím částečného agonismu na dopaminových D_2 a serotoninových $5-HT_{1A}$ receptorech a antagonismu na serotoninových $5-HT_{2A}$ receptorech. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a na zvířecích modelech dopaminergní hypoaktivity agonistické vlastnosti. Ve studiích *in vitro* aripiprazol vykazoval vysokou vazebnou 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 $5-HT_7$, α_1 adrenergním a histaminovým H_1 receptorům. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazebnou afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k receptorům muskarinovým. Interakce s jinými než dopaminovými a serotoninovými receptory mohou vysvětlovat některé z dalších klinických účinků aripiprazolu.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg/denně podávané zdravým jedincům po dobu 2 týdnů vyvolaly na dávce závislý pokles vazebné aktivity ^{11}C -raklopridu, ligandu receptoru D_2/D_3 , na příslušných receptorech v nc. caudatus a putamen. Tento efekt byl zjištěn pomocí pozitronové emisní tomografie.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí

Schizofrenie

Ve třech krátkodobých (4 až 6 týdnů), placebem kontrolovaných studiích, zahrnujících 1228 pacientů s pozitivními nebo negativními symptomy schizofrenie, byl aripiprazol spojen se statisticky významným zlepšením psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

Klinické zlepšení související s podáváním aripiprazolu přetrvává i při pokračovací terapii dospělých pacientů, kteří reagovali na iniciační léčbu. 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 na haloperidolu (30 %). Jako sekundární cílový parametr bylo užito aktuálního skóre na hodnotící škále, včetně PANSS a MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale) pro posuzování deprese, ukazující signifikantní zlepšení oproti haloperidolu.

Ve 26týdenní placebem kontrolované studii u dospělých stabilizovaných pacientů s chronickou schizofrenií vykazoval aripiprazol výrazně nižší výskyt relapsů (34 %) oproti placebu (57 %).

Zvýšení tělesné hmotnosti

V klinických studiích aripiprazol nevykazoval klinicky významný nárůst tělesné hmotnosti. Ve 26týdenní, dvojité zaslepené, olanzapinem kontrolované mezinárodní klinické studii zahrnující 314 dospělých pacientů se schizofrenií dosáhlo limitního nárůstu o 7 % oproti původní hmotnosti významně méně pacientů léčených aripiprazolem než ve skupině léčené olanzapinem. Konkrétně u aripiprazolu $n = 18$, tedy 13 % hodnocených pacientů, u olanzapinu $n = 45$, tedy 33 % pacientů.

Lipidové parametry

V souhrnné analýze lipidových parametrů v placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých aripiprazol nepůsobil klinicky významné změny v hladinách celkového cholesterolu, triacylglycerolů, HDL nebo 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 medián času do výskytu 42 dnů a medián doby 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 medián času do výskytu 30 dnů a medián doby 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, vykazovala 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, zahrnující pacienty s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, nedosáhla léčba aripiprazolem vyšší účinnosti než placebo.

Ve dvou 12týdenních, placebem a léčivou 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.

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 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 % (HR 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (HR 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 účinku měřené pomocí CGI-BP škály závažnosti onemocnění (severity of illness, SOI; mánie). Pacienti byli nejprve léčeni lithiem nebo valproátem v monoterapii v otevřené studii, kdy byla stanovena parciální rezistence. Poté byli pacienti stabilizováni kombinací daného léku s aripiprazolem po dobu alespoň 12 po sobě jdoucích týdnů. Stabilizovaní pacienti pak byli randomizováni a pokračovali se stejným stabilizátorem nálady v kombinaci s aripiprazolem nebo placebem v dvojitě zaslepené studii. Byly stanoveny 4 podskupiny v randomizované fázi, a to: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát. Podle Kaplan-Meiera výskyt rekurence ku jakékoliv epizodě nálad při adjuvantní terapii byl 16 % u kombinace aripiprazol + lithium a 18 % pro aripiprazol + valproát ve srovnání s 45 % pro placebo + lithium a 19 % pro placebo + valproát.

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících

V 6týdenní placebem kontrolované studii, do které bylo zahrnuto 302 dospívajících pacientů se schizofrenií (13 až 17 let) s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno statisticky významně větší 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 až 0,879) v celé populaci. V analýzách podskupin byl bodový odhad HR 0,495 u subjektů ve věku 13 až 14 let ve srovnání s 0,454 u subjektů ve věku 15 až 17 let. Nicméně odhad poměru rizik (HR) pro mladší skupinu (13-14 let) nebyl přesný, neboť 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 u dětí a dospívajících

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

Aripiprazol vykazoval vyšší účinnost oproti placebu na změnu celkového YMRS skóre stanovovaném při zahájení studie, ve 4. a v 12. týdnu. V následně provedené analýze bylo zlepšení v porovnání s placebem zjištěno pouze u pacientů s komorbiditou ADHD, zatímco u pacientů bez ADHD se neprojevil žádný rozdíl ve srovnání s placebem. Prevence recidiv nebyla hodnocena.

K nejčastějším nežádoucím účinkům 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 týdnů bylo zvýšeno

na 5 mg/den a dále zvyšováno v týdenních přírůstcích o 5 mg/den až do dosažení cílové dávky. Více než 75 % pacientů bylo mladších 13 let. Aripiprazol prokázal statisticky vyšší 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 děvčat (< 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 13 až 26týdenní stabilizační fázi na aripiprazolu (2-15 mg/den) byli pacienti se stabilní odpovědí buď dále udržováni na aripiprazolu nebo převedeni na placebo po dobu dalších 16 týdnů. Výskyt relapsu podle Kaplan-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 tělesné hmotnosti během stabilizační fáze (až do 26. týdne) při užívání aripiprazolu byl 3,2 kg. 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 Tourettovým syndromem u pediatrické populace (viz bod 4.2)

Účinnost aripiprazolu byla studována u pediatrických subjektů s Tourettovým syndromem (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii s použitím designu léčebné skupiny užívající fixní dávku podle tělesné hmotnosti v rozsahu 5 mg/den až 20 mg/den a při startovací dávce 2 mg. Pacienti byli ve věku 7 až 17 let a jejich průměrné celkové skóre tiků na Yaleské globální škále závažnosti tiků (TTS-YGTSS) ve výchozím stavu bylo 30. U aripiprazolu bylo prokázáno zlepšení (snížení dle škály TTS-YGTSS) mezi výchozím stavem a 8. týdnem o 13,35 bodů u skupiny s nízkou dávkou (5 mg nebo 10 mg) a o 16,94 bodů u skupiny s vysokou dávkou (10 mg nebo 20 mg) ve srovnání se zlepšením o 7,09 bodů 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 Tourettovým syndromem (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) při flexibilním rozsahu dávky 2 mg/den až 20 mg/den a počáteční dávce 2 mg. Pacientům bylo 6 až 18 let a jejich průměrné skóre v TTS-YGTSS ve výchozím stavu bylo 29. U skupiny užívající aripiprazol bylo prokázáno zlepšení změny v TTS-YGTSS mezi výchozím stavem a 10. týdnem o 14,97 bodů ve srovnání se zlepšením o 9,62 bodů ve skupině užívající placebo.

V žádném z těchto dvou krátkodobých hodnocení nebyla stanovena klinická relevance zjištěné účinnosti vzhledem k významnému efektu placeba a nejasným vlivům souvisejícím s psychosociálním fungováním. Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti aripiprazolu u tohoto fluktuujícího syndromu.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Aripiprazol je dobře distribuován do celého těla a zdánlivý distribuční objem 4,9 l/kg svědčí pro rozsáhlou extravaskulární distribuci. V terapeutických koncentracích se aripiprazol a dehydroaripiprazol (aktivní metabolit) váží na sérové proteiny, především na albumin, více než z 99 %.

Biotransformace

Aripiprazol je významně metabolizován 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 je dominantní složkou detekovanou v systémovém oběhu. Jeho aktivní metabolit dehydroaripiprazol představuje v ustáleném stavu okolo 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 0,7 ml/min/kg, s převahou jaterní eliminace. Po jednorázové perorální dávce radioaktivně označeného [¹⁴C] aripiprazolu bylo přibližně 27 % podané dávky 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.

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.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými jedinci. Vliv věku na farmakokinetiku u schizofrenních pacientů rovněž nebyl upozorován.

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 související s pohlavím.

Kouření

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

Rasa

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

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické ukazatele aripiprazolu a dehydroaripiprazolu byly u pacientů s těžkou poruchou funkce 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 Childa a Pugh) 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 Preklinické 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 parenchymatózních buněk) u potkanů po 104 týdnech při dávce 20 mg/kg/den až 60 mg/kg/den (3 až 10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka) a zvýšený výskyt adrenokortikálních karcinomů a kombinovaných adrenokortikálních adenomů/karcinomů u samic potkanů při dávce 60 mg/kg/den (10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka). Nejvyšší nekancerogenní expozice u samic potkanů byla 7krát vyšší než expozice u člověka doporučenou dávkou.

Dalším nálezem byla cholelithiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25

mg/kg/den až 125 mg/kg/den (1 až 3násobek průměrných hodnot AUC v ustáleném stavu při maximální doporučené klinické dávce nebo 16 až 81násobek maximální doporučené dávky u člověka 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 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 maximální 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 laktózy
Kukuřičný škrob
Mikrokrytalická celulóza
Hyprolóa
Magnesium-stearát

Abyca 10 mg tablety
Červený oxid železitý (E 172)

Abyca 15 mg tablety
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou balené v blistrech PA/Al/PVC/Al po 28 tabletách

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

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosůř
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Abyca 10 mg tablety
68/138/20-C

Abyca 15 mg tablety
68/139/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 6. 2024