

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ASDUTER 30 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 30 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy 147,87 mg v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Světle červené, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami o velikosti 8,8 – 9,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ASDUTER 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).

ASDUTER 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 ASDUTER je 10 nebo 15 mg/den s udržovací dávkou 15 mg/den, podávaná v dávkovacím schématu jednou denně bez ohledu na jídlo.

ASDUTER 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 by neměla překročit 30 mg.

Manické epizody u bipolární poruchy I: doporučená počáteční dávka přípravku ASDUTER je 15 mg podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo, buď v monoterapii nebo jako kombinovaná léčba (viz bod 5.1). U některých pacientů mohou být přínosnější vyšší dávky. Maximální denní dávka by neměla 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 by měla být zvažena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ASDUTER je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena v dávce 2 mg po 2 dny, titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg. Pokud je to vhodné, další zvyšování dávek by mělo být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1).

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

Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších: doporučená dávka přípravku ASDUTER je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena v dávce 2 mg po 2 dny, titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg. Délka léčby má být co nejkratší, jak je nutno 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 hmotnosti (viz bod 4.8). Dávky vyšší než 10 mg denně by tedy měly být užívány jen ve výjimečných případech a za přísného klinického sledování (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

V případě, že není možné dosáhnout titrace dávkování dostupnými dávkami, je třeba použít jiné léčivé přípravky obsahující stejnou léčivou látku ve vhodných dávkách.

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem, proto se přípravek ASDUTER nedoporučuje používat u pacientů mladších než 13 let (viz také body 4.8 a 5.1).

Podrážděnost spojená s autistickou poruchou: bezpečnost a účinnost přípravku ASDUTER 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 u dětí.

Tiky související s Tourettovým 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.

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

Pacienti s poruchou ledvin: Pacienti s poruchou ledvin nevyžadují úpravu dávkování.

Starší osoby: Účinnost přípravku ASDUTER v léčbě schizofrenie a bipolární poruchy I u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena. Vzhledem k větší citlivosti této populace, by měla být, pokud to klinické faktory dovolují, zvážena nižší počáteční dávka (viz bod 4.4).

Pohlaví: Léčené ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s léčenými muži (viz bod 5.2).

Kuřáci: Vzhledem ke způsobu metabolismu přípravku aripiprazolum, kuřáci nevyžadují úpravu dávkování (viz bod 4.5).

Úprava dávky z důvodu interakcí:

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

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

Způsob podání

ASDUTER tablety jsou určeny k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti by měli 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 by měla být provázena důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů. Výsledky epidemiologických studií naznačily, že u dospělých pacientů se schizofrenií nebo s bipolární poruchou léčených aripiprazolem nebylo ve srovnání s jinými antipsychotiky zvýšené riziko sebevražedného chování.

Není dostatek pediatrických dat pro posouzení rizika u mladších pacientů (do 18 let věku), ale jsou důkazy, že riziko sebevražedného chování přetrvává i po prvních 4 týdnech léčby atypickými antipsychotiky včetně aripiprazolu.

Kardiovaskulární onemocnění: Aripiprazol by se měl 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.

Při užívání antipsychotických léků byly hlášeny případy žilního trombembolismu (VTE). Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často projevují získané rizikové faktory pro VTE, měly by být zjištěny všechny možné rizikové faktory pro VTE před a během léčby přípravkem ASDUTER a měla by být provedena preventivní opatření.

Abnormality převodu: V klinických studiích s aripiprazolem byla incidence prodloužení intervalu QT srovnatelná s placebem. Podobně jako u jiných antipsychotik, aripiprazol by měl být používán s opatrností u pacientů s prodloužením QT v rodinné anamnéze.

Tardivní dyskineze: V jednorocích nebo kratších klinických studiích byly případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem hlášeny méně často. Pokud se u pacienta, užívajícího přípravek ASDUTER známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby. Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušování léčby.

Ostatní extrapyramidové příznaky: V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatázie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ASDUTER 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 antipsychotickými léky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexíí, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy instability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profuzní pocení a srdeční dysrhythmie). 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 antipsychotických léčivých přípravků, včetně přípravku ASDUTER, 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 provázené 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: 56-99 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).

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky: Ve stejných studiích byly u pacientů zaznamenány cerebrovaskulární nežádoucí účinky (např. mrtvice, 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.

ASDUTER není určen pro léčbu 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 ASDUTER a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ASDUTER by měli být sledováni kvůli příznakům a symptomům hyperglykémie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem mellitus nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus by měli být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukozové tolerance.

Hypersenzitivita: Stejně jako u jiných léků se i při podávání aripiprazolu 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 hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících aripiprazol zaznamenáno zvýšení hmotnosti. Pokud k němu dojde, je obvykle spojeno s významnými rizikovými faktory, jako jsou diabetes v anamnéze, onemocnění štítné žlázy nebo adenom hypofýzy. V klinických studiích nebylo prokázáno, že aripiprazol způsobuje klinicky významné zvýšení hmotnosti u dospělých (viz bod 5.1). V klinických studiích na dospívajících pacientech s bipolární mánii se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mánii monitorovat. Pokud je nárůst hmotnosti klinicky významný, je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.8).

Dysfagie: Ezofageální dysmotilita a aspirace byly spojeny s antipsychotickou léčbou včetně přípravku ASDUTER. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství: Případy patologického hráčství se vyskytly po uvedení na trh u pacientů, kterým byl předepsán aripiprazol, a to bez ohledu na to, zda měli předchozí hráčství v anamnéze. Pacienti s

patologickým hráčstvím v anamnéze mohou být ve zvýšeném riziku a měli by být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Pády: aripiprazol může způsobit somnolenci, posturální hypotenzi a motorickou a senzoricou 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: ASDUTER tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Pacienti s komorbiditou 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 léky podávány současně.

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 užití 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 přípravku ASDUTER jinými léčivými přípravky

H₂ antagonista 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 na zdravých osobách 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 přípravku ASDUTER by při současném podávání s chinidinem měla být snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP2D6, jako jsou fluoxetin a paroxetin, mají podobný účinek, a tudíž by se mělo použít podobné snížení dávkování.

Ketokonazol a jiné typy CYP3A4 inhibitorů

V klinické studii na zdravých osobách zvýšil silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC a C_{max} aripiprazolu o 63 % resp. o 37 %. Hodnoty AUC a C_{max} dehydro-aripiprazolu se zvýšily o 77% resp. o 43 %. 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 přípravkem ASDUTER, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ASDUTER, by dávka přípravku ASDUTER měla 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.

Po vysazení inhibitorů CYP2D6 nebo CYP3A4 by se dávka přípravku ASDUTER měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

Při souběžném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem nebo escitalopram) nebo CYP2D6 s přípravkem ASDUTER může dojít k mírnému zvýšení koncentrací aripiprazolu.

Karbamazepin a další induktory CYP3A4

Při souběžném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro aripiprazol byly o 68 % resp. 73 % nižší ve srovnání s podáváním aripiprazolu (30 mg) samotného. Obdobně, geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro dehydro-aripiprazol byly po podání karbamazepinu o 69 % resp. 71 % nižší než ty, které byly nalezeny po léčbě samotným aripiprazolem.

Je-li přípravek ASDUTER podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ASDUTER by měla být dvojnásobná. U ostatních silných induktorů CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka), lze očekávat, že mají podobné účinky, a proto by měly být provázány podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ASDUTER měla být snížena na doporučené dávky.

Valproát a lithium

Byl-li současně s aripiprazolem podáván valproát nebo lithium, k žádným signifikantním změnám koncentrací aripiprazolu nedošlo.

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

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků přípravkem ASDUTER

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 dehydro-aripiprazol *in vitro* neprokázal schopnost ovlivnit metabolismus zprostředkovaný 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 by mělo být doporučeno, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo otěhotnět v průběhu léčby aripiprazolem zamýšlejí. Vzhledem k nedostatečným informacím o bezpečnosti u lidí a obavám vyvolaným reprodukčními studiemi na zvířatech, by se tento lék neměl během těhotenství užívat, aniž by očekávaný přínos jasně ospravedlnil potenciální riziko pro plod.

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

Kojení

Aripiprazol se vylučuje do lidského mateřského mléka. Pacientkám by se mělo doporučit, aby v průběhu terapie aripiprazolem nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako u jiných antipsychotik by pacienti měli být opatrní při obsluze nebezpečných strojů včetně řízení motorových vozidel, dokud si nejsou dostatečně jisti, že je aripiprazol nepříznivě neovlivňuje. U některých pediatrických pacientů s bipolární poruchou I je zvýšený výskyt somnolence a únavy (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

Následující nežádoucí účinky se objevily častěji ($\geq 1/100$) než u placebo nebo byly považovány za možné, medicínsky relevantní, nežádoucí účinky (*).

Četnost uvedená níže je definována podle následujícího pravidla: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Endokrinní poruchy Méně časté: <u>Hyperprolaktinemie</u>
Psychiatrické poruchy Časté: neklid, nespavost, úzkost Méně časté: deprese* Není známo: agrese
Poruchy nervového systému Časté: extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka Časté: rozmazané vidění Méně časté: diplopie, fotofobie Není známo: okulogyrická krize
Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie*
Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté: škytavka
Gastrointestinální poruchy Časté: dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hyperprolaktinemie

V klinických studiích ve schválené indikaci / schválených indikacích a v období po uvedení přípravku na trh byl u aripiprazolu pozorován jak vzestup, tak pokles hladiny prolaktinu v séru oproti výchozím hodnotám (viz bod 5.1).

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 ESP 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 schizofrenních pacientů užívajících placebo.

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

Srovnání aripiprazolu a placeba podle podílu pacientů, u nichž byly zaznamenány potenciálně klinicky významné 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.

Další zjištění

Nežádoucí účinky související s antipsychotickou terapií a zaznamenané v průběhu léčby aripiprazolem, jsou neuroleptický maligní syndrom, tardivní dyskineze, záchvaty, cerebrovaskulární nežádoucí účinky a zvýšená mortalita u starších pacientů s demencí, hyperglykémie a diabetes mellitus (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších

V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii zahrnující 302 adolescentů (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 adolescentů užívajících aripiprazol, než u dospělých užívajících aripiprazol (a mnohem častěji než u placeba):

somnolence/sedace a extrapyramidové poruchy byly hlášeny velmi často ($\geq 1/10$), sucho v ústech, zvýšená chuť k jídlu a ortostatická hypotenze byly hlášeny často ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Ve 26týdenním otevřeném prodloužení studie byl bezpečnostní profil podobný jako v krátkodobé placebem kontrolované studii.

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

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) 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 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 žen (< 3 ng/ml) a v 53,3 % u mužů (< 2 ng/ml).

Zkušenosti po uvedení na trh

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány během postmarketingového sledování. Četnost výskytu těchto nežádoucích účinků je označena jako není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému:	leukopenie, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému:	alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém včetně oteklého jazyka, edém jazyka, edém obličeje, pruritus nebo kopřivka)
Endokrinní poruchy:	hyperglykemie, diabetes mellitus, diabetická ketoacidóza, diabetické hyperosmolární kóma
Poruchy metabolismu a výživy:	zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, anorexie, hyponatrémie
Psychiatrické poruchy:	agitace, nervozita, patologické hráčství; sebevražedné pokusy, sebevražedné představy a dokonaná sebevražda (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému:	poruchy řeči, neuroleptický maligní syndrom (NMS), křeče typu grand mal, serotoninový syndrom
Srdeční poruchy:	prodloužení QT, ventrikulární arytmie, náhlá nevysvětlitelná smrt, srdeční zástava, torsades de pointes, bradykardie
Cévní poruchy:	synkopa, hypertenze, žilní trombembolismus (zahrnující plicní embolii a hluboké žilní trombózy)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	orofaryngeální spazmus, laryngospasmus, aspirační pneumonie
Gastrointestinální poruchy:	pankreatitida, dysfagie, abdominální dyskomfort, žaludeční dyskomfort, průjem
Poruchy jater a žlučových cest:	selhání jater, žloutenka, hepatitida, zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), zvýšení gamaglutamyltransferázy (GMT), zvýšení alkalické fosfatázy
Poruchy kůže a podkožní tkáň:	vyrážka, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenční syndrom (viz bod 4.6)
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu:	priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	poruchy regulace teploty (např. hypotermie, pyrexie), bolest na hrudi, periferní edém
Vyšetření:	zvýšení kreatinfosfokinázy, zvýšení krevní glukosy, kolísání krevní glukosy, zvýšení glykosylovaného hemoglobinu

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

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

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

Hemodialýza

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX12

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie a bipolární poruchy I se děje prostřednictvím kombinace částečného agonizmu dopaminových D2 a serotoninových 5HT1a receptorů a antagonizmu serotoninových 5HT2a receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a na zvířecích modelech dopaminergní hypoaktivity agonistické vlastnosti.

Aripiprazol *in vitro* vykazoval vysokou vazební afinitu k dopaminovým D2 a D3, serotoninovým 5HT1a a 5HT2a receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D4, serotoninovým 5HT2c a 5HT7, alfa-1 adrenergním a histaminovým H1 receptorům. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazební afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k receptorům muskarinovým. Ostatní klinické účinky aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, 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 -raclopridu, ligandu receptoru D2/D3, v nc. caudatus a putamen, zjištěnou pozitronovou emisní tomografií.

Klinická účinnost a bezpečnost

Schizofrenie

Ve třech krátkodobých (4-6 týdnů), placebem kontrolovaných studiích, do kterých bylo zahrnuto 1 228 schizofrenních dospělých pacientů 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, přípravek ASDUTER 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 hmotnosti

Klinické studie aripiprazolu neprokázaly, že by vyvolával klinicky významný nárůst tělesné hmotnosti. V 26týdenní, dvojité zaslepené, mezinárodní, klinické studii schizofrenie, kontrolované olanzapinem, která zahrnovala 314 dospělých pacientů, ve které byl primárně sledovaným parametrem nárůst hmotnosti, mělo nejméně 7 % nárůst 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, triglyceridů, HDL a LDL.

- Celkový cholesterol: výskyt změn od normálních hladin (< 5,18 mmol/l) až k vysokým (\geq 6,22 mmol/l) byl 2,5% u aripiprazolu a 2,8 % u placeba a průměrná změna od výchozích hodnot byla -0,15 mmol/l (95 % CI: -0,182; -0,115) u aripiprazolu a -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,148; -0,066) u placeba.

- Triglyceridy nalačno: výskyt změn od normálních hladin (< 1,69 mmol/l) až k vysokým (\geq 2,26 mmol/l) byl 7,4 % u aripiprazolu a 7,0 % u placeba a průměrná změna od výchozích hodnot byla -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,182; -0,046) u aripiprazolu a -0,07 mmol/l (95 % CI: -0,148; 0,007) u placeba.

- HDL: výskyt změn od normálních hladin (\geq 1,04 mmol/l) až k vysokým (< 1,04 mmol/l) byl 11,4% u aripiprazolu a 12,5 % u placeba a průměrná změna od výchozích hodnot byla -0,03 mmol/l (95 % CI: -0,046; -0,017) u aripiprazolu a -0,04 mmol/l (95 % CI: -0,056; -0,022) u placeba.

- LDL nalačno: výskyt změn od normálních hodnot (< 2,59 mmol/l) až k vysokým (\geq 4,14 mmol/l) byl 0,6 % u aripiprazolu a 0,7 % u placeba a průměrná změna od výchozí hodnoty byla -0,09 mmol/l (95 % CI: -0,139; -0,047) u aripiprazolu a -0,06 mmol/l (95 % CI: -0,116; -0,012) u placeba.

Manické epizody u bipolární poruchy I

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

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

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

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

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

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

o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebu v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebu měřenou pomocí globální klinické škály závažnosti choroby (mánie) CGI-BP.

V této studii pacienti léčeni buď lithiem v otevřené studii, nebo valproátem v monoterapii podstoupili stanovení parciální rezistence. Pacienti byli stabilizováni po dobu alespoň 12 po sobě jdoucích týdnů kombinací aripiprazolu a daného stabilizátoru nálady.

Stabilizovaní pacienti pak byli randomizováni a pokračovali se stejným stabilizátorem nálady a s aripiprazolem nebo placebem v dvojité zaslepené studii. Byly stanoveny 4 podskupiny v randomizované fázi, a to: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát.

Podle Kaplan-Meiera míra rekurence ku jakékoliv epizodě nálad při adjuvantní terapii 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 schizofrenních dospívajících (13-17 let), s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno větší, statisticky signifikantní, zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

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

Manické epizody u bipolární poruchy 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 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.

Tab. 1: Průměrné zlepšení skóre YMRS ve srovnání s výchozí hodnotou ve vztahu k psychiatrické komorbiditě

Psychiatrické komorbidity	4. týden	12. týden	ADHD	4. týden	12. týden
Aripiprazol 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Aripiprazol 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Aripiprazol 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Aripiprazol 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Bez psychiatrických komorbidit	4. týden	12. týden	No ADHD	4. týden	12. týden
Aripiprazol 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Aripiprazol 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Aripiprazol 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Aripiprazol 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^a n=51 ve 4. týdnu

^b n=46 ve 4. týdnu

K nejčastějším nežádoucím příhodám vyžadujícím neodkladnou léčbu patřily u pacientů s dávkou 30 mg extrapyramidová porucha (28,3 %), somnolence (27,3 %), bolesti hlavy (23,2 %) a nauzea (14,1 %). Průměrný nárůst 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 týdnu bylo zvýšeno na 5 mg/den a dále zvýšeno o 5 mg/den v týdenních přírůstcích až do dosažení cílové dávky. Více než 75 % pacientů bylo mladších 13 let. Aripiprazol prokázal statisticky lepší účinnost ve srovnání s placebem na podstupnici problematického chování (the Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Nicméně klinická závažnost těchto zjištění nebyla stanovena. Bezpečnostní profil zahrnoval přírůstek 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 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 Kaplan-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 hmotnosti během stabilizační fáze (až 26 týdnů) při užívání aripiprazolu byl 3,2 kg a další průměrný přírůstek ve výši 2,2 kg (ve srovnání s 0,6 kg u placeba) byl pozorován ve druhé fázi (16 týdnů) studie. Extrapyramidové příznaky byly hlášeny hlavně během stabilizační fáze u 17 % pacientů, přičemž výskyt tremoru dosahoval 6,5 %.

Tiky související s Touretteovým syndromem u pediatrické populace (viz bod 4.2)

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

V 10týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii prováděné v Jižní Koreji byla také hodnocena účinnost aripiprazolu u pediatrických subjektů 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 dehydro-aripiprazol 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 dehydro-aripiprazol představuje, při rovnovážném stavu, kolem 40 % AUC aripiprazolu v plazmě.

Eliminace

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

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

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace

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

Starší pacienti

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými jedinci, ani nebyl nalezen věkový rozdíl ve farmakokinetice při analýze populace schizofrenních pacientů.

Pohlaví

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

Kouření a rasa

Hodnocení farmakokinetiky v populaci neodhalilo žádné klinicky podstatné rozdíly způsobené rasou, nebo účinky kouření na farmakokinetiku aripiprazolu.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxikologicky signifikantní účinky byly pozorovány pouze po dávkách nebo expozicích dostatečně převyšujících maximální dávky nebo expozici u člověka, což ukazuje, že účinky jsou omezené nebo nemají význam při klinickém použití. Zahrnují: adrenokortikální toxicitu závislou na dávce (nahromadění pigmentu lipofuscinu a/nebo ztráta parenchymálních buněk) u potkanů po 104 týdnech při dávce 20-60 mg/kg/den (3 až 10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u 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 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 11násobně než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mikrokrytalická celulóza
Hyprolosa
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Použitelnost po prvním otevření HDPE obalu: 56 dnů bez zvláštních podmínek uchovávání.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání po otevření HDPE obalu viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistry v krabičce: 28, 56, 98 tablet

HDPE obal s pojistným odklápěcím LDPE uzávěrem s vysoušedlem silikagelem s úzkými póry SMG: 28, 56 tablet.

HDPE polyetylenové obaly s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem s kroužkem garantujícím neporušenost obalu a obsahující vysoušedlo: 28, 56 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

Vipharm S.A.
9, A. i F. Radziwiłłow Str.
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

68/334/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 7. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 7. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 10. 2020