

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 67 mg laktosy v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Obdélníková a modré, označená "A-007" a "5" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ABILIFY 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).

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

ABILIFY 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 ABILIFY 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 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 zvážena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u adolescentů ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je

10 mg/den podávána v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 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 by mělo být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1).

ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY je 10 mg/den podávána v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg.

Délka léčby by měla být co nejkratší nutná ke kontrole příznaků a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem 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).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se ABILIFY 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 ABILIFY 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 Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY 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 ABILIFY 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

Pacientky ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty 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

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

Ostatní extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ABILIFY 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 dysarytmie). 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 ABILIFY, 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.

ABILIFY 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 přípravku ABILIFY. 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 ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY 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

Jako je tomu u jiných léků, i při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mání 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 ABILIFY 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 mání se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mání 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 ABILIFY. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství

Případy patologického hráčství se vyskytly v post-marketingových hlášeních u pacientů, kterým byl předepsán přípravek ABILIFY, 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).

Laktóza

ABILIFY 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 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání přípravku ABILIFY 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 ABILIFY jinými léčivými přípravky

H₂ antagonist a famotidin, blokátor tvorby žaludeční kyseliny, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu,

ale tento účinek není považován za klinicky relevantní.

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

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii 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 ABILIFY 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 ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Je-li přípravek ABILIFY podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ABILIFY 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 provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY

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 zprostředkovávaný CYP1A2. Tudíž je nepravděpodobné, že by aripiprazol způsobil klinicky významné lékové interakce léčivých přípravků zprostředkované těmito enzymy.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie aripiprazolu u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám 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

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 placeba 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 $< 1/100$).

Psychiatrické poruchy Časté: neklid, nespavost, úzkost Méně časté: deprese*, hypersexualita
Poruchy nervového systému Časté: extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka

Časté: rozmazané vidění Méně časté: diplopie
Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie*
Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze*
Gastrointestinální poruchy Časté: dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

Manické epizody u Bipolární poruchy I - ve 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 signifikantní změny v rutinních laboratorních a lipidových parametrech (viz bod 5.1), neodhalilo žádné medicínsky významné odlišnosti. Většinou přechodné a asymptomatické zvýšení CPK (kreatinfosfokinázy) bylo pozorováno u 3,5 % pacientů léčených aripiprazolem ve srovnání s 2,0 % pacientů, kteří dostávali placebo.

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).

Postmarketingová zkušenost

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 urtika)
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 tkáně:	raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenční syndrom (viz bod 4.6)
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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

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

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

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

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

Ve 26týdenní, placebem kontrolované studii, následované 74týdenní prodlouženou fází, u manických pacientů, kteří dosáhli remise při léčbě aripiprazolem během stabilizované fáze před randomizací, vykazal 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 (Y-MRS a MADRS celkové množství ≤ 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 léčení 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.

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

Psychiatrické komorbidity	Týden 4	Týden 12	ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 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	Týden 4	Týden 12	Bez ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 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 v týdnu 4

^b n = 46 v týdnu 4

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 Kaplana-Meiera činila v 16. týdnu 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek 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 přípravkem ABILIFY 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 stolici.

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 ukazatelé 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 hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolosa
Magnesium-stearát
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové, perforované jednodávkové blistry v krabičce, v počtu 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tableta.

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/001-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 04. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 62,18 mg laktosy v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Obdélníková a růžové, označená "A-008" a "10" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ABILIFY 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).

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

ABILIFY 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 ABILIFY 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 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 zvážena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u adolescentů ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je

10 mg/den podávána v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 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 by mělo být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1).

ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY je 10 mg/den podávána v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg.

Délka léčby by měla být co nejkratší nutná ke kontrole příznaků a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem 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).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se ABILIFY 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 ABILIFY 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 Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY 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 ABILIFY 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

Pacientky ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty 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

ABILIFY 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 psychickým 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 přechodu), 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 ABILIFY a měla by být provedena preventivní opatření.

Abnormality přechodu

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

Ostatní extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ABILIFY 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 dysarytmie). 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 ABILIFY, 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.

ABILIFY 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 přípravku ABILIFY. 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 ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY 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

Jako je tomu u jiných léků, i při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících ABILIFY 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 ABILIFY. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství

Případy patologického hráčství se vyskytly v post-marketingových hlášeních u pacientů, kterým byl předepsán přípravek ABILIFY, 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).

Laktóza

ABILIFY 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 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání přípravku ABILIFY 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 ABILIFY jinými léčivými přípravky

H₂ antagonist a famotidin, blokátor tvorby žaludeční kyseliny, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu,

ale tento účinek není považován za klinicky relevantní.

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

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii 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 ABILIFY 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 ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Je-li přípravek ABILIFY podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ABILIFY 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 provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY

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 zprostředkovávaný CYP1A2. Tudíž je nepravděpodobné, že by aripiprazol způsobil klinicky významné lékové interakce léčivých přípravků zprostředkované těmito enzymy.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie aripiprazolu u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám 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

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 placeba 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 $< 1/100$).

Psychiatrické poruchy Časté: neklid, nespavost, úzkost Méně časté: deprese*, hypersexualita
Poruchy nervového systému Časté: extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka

Časté: rozmazané vidění Méně časté: diplopie
Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie*
Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze*
Gastrointestinální poruchy Časté: dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

Manické epizody u Bipolární poruchy I - ve 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 signifikantní změny v rutinních laboratorních a lipidových parametrech (viz bod 5.1), neodhalilo žádné medicínsky významné odlišnosti. Většinou přechodné a asymptomatické zvýšení CPK (kreatinfosfokinázy) bylo pozorováno u 3,5 % pacientů léčených aripiprazolem ve srovnání s 2,0 % pacientů, kteří dostávali placebo.

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).

Postmarketingová zkušenost

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 urtika)
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 tkáně:	raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenci syndrom (viz bod 4.6)
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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

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

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

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

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

Ve 26týdenní, placebem kontrolované studii, následované 74týdenní prodlouženou fází, u manických pacientů, kteří dosáhli remise při léčbě aripiprazolem během stabilizované fáze před randomizací, vykazal 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 (Y-MRS a MADRS celkové množství ≤ 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 léčení 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.

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

Psychiatrické komorbidity	Týden 4	Týden 12	ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 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	Týden 4	Týden 12	Bez ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 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 v týdnu 4

^b n = 46 v týdnu 4

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 Kaplana-Meiera činila v 16. týdnu 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek 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 přípravkem ABILIFY 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 stolici.

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 ukazatelé 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 hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolosa
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové, perforované jednodávkové blistry v krabičce, v počtu 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tableta.

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/006-010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 04. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 15 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 57 mg laktosy v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulatá a žluté, označená "A-009" a "15" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ABILIFY 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).

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

ABILIFY 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 ABILIFY 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 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 zvážena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u adolescentů ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je

10 mg/den podávána v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 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 by mělo být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1).

ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY je 10 mg/den podávána v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg.

Délka léčby by měla být co nejkratší nutná ke kontrole příznaků a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem 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).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se ABILIFY 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 ABILIFY 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 Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY 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 ABILIFY 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

Pacientky ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty 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

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

Ostatní extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ABILIFY 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 dysarytmie). 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 ABILIFY, 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.

ABILIFY 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 přípravku ABILIFY. 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 ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY 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

Jako je tomu u jiných léků, i při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících ABILIFY 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 ABILIFY. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství

Případy patologického hráčství se vyskytly v post-marketingových hlášeních u pacientů, kterým byl předepsán přípravek ABILIFY, 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).

Laktóza

ABILIFY 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 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání přípravku ABILIFY a stimulanty. 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 ABILIFY jinými léčivými přípravky

H₂ antagonist a famotidin, blokátor tvorby žaludeční kyseliny, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu,

ale tento účinek není považován za klinicky relevantní.

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

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii 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 ABILIFY 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 ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Je-li přípravek ABILIFY podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ABILIFY 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 provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY

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 zprostředkovávaný CYP1A2. Tudíž je nepravděpodobné, že by aripiprazol způsobil klinicky významné lékové interakce léčivých přípravků zprostředkované těmito enzymy.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie aripiprazolu u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám 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

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 placeba 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 $< 1/100$).

Psychiatrické poruchy Časté: neklid, nespavost, úzkost Méně časté: deprese*, hypersexualita
Poruchy nervového systému Časté: extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka

Časté: rozmazané vidění Méně časté: diplopie
Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie*
Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze*
Gastrointestinální poruchy Časté: dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

Manické epizody u Bipolární poruchy I - ve 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 signifikantní změny v rutinních laboratorních a lipidových parametrech (viz bod 5.1), neodhalilo žádné medicínsky významné odlišnosti. Většinou přechodné a asymptomatické zvýšení CPK (kreatinfosfokinázy) bylo pozorováno u 3,5 % pacientů léčených aripiprazolem ve srovnání s 2,0 % pacientů, kteří dostávali placebo.

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).

Postmarketingová zkušenost

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 urtika)
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 tkáně:	raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenci syndrom (viz bod 4.6)
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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

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

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

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

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

Ve 26týdenní, placebem kontrolované studii, následované 74týdenní prodlouženou fází, u manických pacientů, kteří dosáhli remise při léčbě aripiprazolem během stabilizované fáze před randomizací, vykazal 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 (Y-MRS a MADRS celkové množství ≤ 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 léčení 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.

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

Psychiatrické komorbidity	Týden 4	Týden 12	ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 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	Týden 4	Týden 12	Bez ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 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 v týdnu 4

^b n = 46 v týdnu 4

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 Kaplana-Meiera činila v 16. týdnu 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek 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 přípravkem ABILIFY 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 stolici.

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 ukazatelé 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 hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolosa
Magnesium-stearát
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové, perforované jednodávkové blistry v krabičce, v počtu 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tableta.

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/011-015

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 04. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 30 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 30 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 186,54 mg laktosy v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulatá a růžové, označená "A-011" a "30" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ABILIFY 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).

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

ABILIFY 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 ABILIFY 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 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 zvážena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u adolescentů ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je

10 mg/den podávána v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 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 by mělo být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1).

ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY je 10 mg/den podávána v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg.

Délka léčby by měla být co nejkratší nutná ke kontrole příznaků a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem 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).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se ABILIFY 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 ABILIFY 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 Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY 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 ABILIFY 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

Pacientky ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty 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

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

Ostatní extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ABILIFY 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 dysarytmie). 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 ABILIFY, 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.

ABILIFY 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 přípravku ABILIFY. 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 ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY 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

Jako je tomu u jiných léků, i při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících ABILIFY 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 ABILIFY. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství

Případy patologického hráčství se vyskytly v post-marketingových hlášeních u pacientů, kterým byl předepsán přípravek ABILIFY, 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).

Laktóza

ABILIFY 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 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání přípravku ABILIFY 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 ABILIFY jinými léčivými přípravky

H₂ antagonist a famotidin, blokátor tvorby žaludeční kyseliny, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu,

ale tento účinek není považován za klinicky relevantní.

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

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii 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 ABILIFY 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 ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY měla být snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP3A4, jako je itrakonazol 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 ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Je-li přípravek ABILIFY podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ABILIFY 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 provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY

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 zprostředkovávaný CYP1A2. Tudíž je nepravděpodobné, že by aripiprazol způsobil klinicky významné lékové interakce léčivých přípravků zprostředkované těmito enzymy.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie aripiprazolu u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám 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

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 placeba 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 $< 1/100$).

Psychiatrické poruchy <i>Časté:</i> neklid, nespavost, úzkost <i>Méně časté:</i> deprese*, hypersexualita
Poruchy nervového systému <i>Časté:</i> extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka

Časté: rozmazané vidění Méně časté: diplopie
Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie*
Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze*
Gastrointestinální poruchy Časté: dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

Manické epizody u Bipolární poruchy I - ve 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).

Postmarketingová zkušenost

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 urtika)
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 tkáně:	raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenční syndrom (viz bod 4.6)
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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

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 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 ABILIFY 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, vykazala léčba aripiprazolem vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů během 3 týdnů. Tyto studie zahrnovaly pacienty s nebo bez psychotických symptomů a s nebo bez průběhu v rychlých cyklech.

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

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

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

Ve 26týdenní, placebem kontrolované studii, následované 74týdenní prodlouženou fází, u manických pacientů, kteří dosáhli remise při léčbě aripiprazolem během stabilizované fáze před randomizací, vykazal 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 (Y-MRS a MADRS celkové množství ≤ 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 léčení 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.

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

Psychiatrické komorbidity	Týden 4	Týden 12	ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 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	Týden 4	Týden 12	Bez ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 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 v týdnu 4

^b n = 46 v týdnu 4

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 Kaplana-Meiera činila v 16. týdnu 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek 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 přípravkem ABILIFY 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 stolici.

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 ukazatelé 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 hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolosa
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové, perforované jednodávkové blistry v krabičce, v počtu 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tableta.

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/016-020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 04. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 2 mg aspartamu (E951) a 0,075 mg laktózy v jedné tabletě dispergovatelné v ústech.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

Kulatá a růžové, označená "A" nad "640" na jedné straně a "10" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ABILIFY 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).

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

ABILIFY 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 ABILIFY 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 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 adolescentů ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 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 by mělo být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1).

ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg.

Délka léčby by měla být co nejkratší nutná ke kontrole příznaků a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem 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).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se ABILIFY 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 ABILIFY 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 Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY 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 ABILIFY 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

Pacientky ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty 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

ABILIFY dispergovatelné tablety jsou určeny k perorálnímu podání.

Tablety dispergovatelné v ústech se vloží do ústní dutiny na jazyk, kde se rychle rozpadnou do slin. Přípravek se může užívat s tekutinou nebo bez ní. Odstranění neporušené dispergovatelné tablety z úst je těžké. Jelikož je tableta dispergovatelná v ústech křehká, musí se užít okamžitě po otevření blistru. Nebo se rozpustí ve vodě a vzniklá suspenze se vypije.

Tablety dispergovatelné v ústech slouží jako alternativa k ABILIFY tabletám u pacientů, kteří mají problémy s polykáním ABILIFY tablet (viz také bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti 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 ABILIFY 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 jednoročních nebo kratších klinických studiích byly případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem hlášeny méně často. Pokud se u pacienta, užívajícího přípravek ABILIFY známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby. Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušení léčby.

Ostatní extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ABILIFY 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 ABILIFY, 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.

ABILIFY 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 přípravku ABILIFY. Rizikové faktory, které mohou predisponovat pacienty k těžkým komplikacím, zahrnují obezitu a výskyt diabetu v rodině. V klinických studiích s aripiprazolem nebyly zaznamenány žádné

signifikantní rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií (včetně diabetu) anebo abnormální glykemické laboratorních hodnoty ve srovnání s placebem. Konkrétní odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií u pacientů léčených ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY 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

Jako je tomu u jiných léků, i při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících ABILIFY 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 ABILIFY. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství

Případy patologického hráčství se vyskytly v post-marketingových hlášeních u pacientů, kterým byl předepsán přípravek ABILIFY, 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).

Fenylketonurie

ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech obsahují aspartam, zdroj fenylalaninu, který může být škodlivý pro lidi s fenylketonurií.

Laktóza

ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech 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 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání přípravku ABILIFY a stimulancií. 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 ABILIFY jinými léčivými přípravky

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

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

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii 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 ABILIFY 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 ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Je-li přípravek ABILIFY podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ABILIFY 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 provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY

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 zprostředkovávaný CYP1A2. Tudiž 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

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 akatázie 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 $< 1/100$).

Psychiatrické poruchy <i>Časté:</i> neklid, nespavost, úzkost <i>Méně časté:</i> deprese*, hypersexualita
Poruchy nervového systému <i>Časté:</i> extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka <i>Časté:</i> rozmazané vidění <i>Méně časté:</i> diplopie
Srdeční poruchy <i>Méně časté:</i> tachykardie*
Cévní poruchy <i>Méně časté:</i> ortostatická hypotenze*
Gastrointestinální poruchy <i>Časté:</i> dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Časté:</i> únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

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

pacientů, kteří dostávali placebo.

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).

Postmarketingová zkušenost

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 otoklého jazyka, edém jazyka, edém obličeje, pruritus nebo urtika)

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 tkáně:	raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenční syndrom (viz bod 4.6)
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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích**

účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

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 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 kardiiovaskulárního 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 ABILIFY 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, vykazala léčba aripiprazolem vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů během 3 týdnů. Tyto studie zahrnovaly pacienty s nebo bez psychotických symptomů a s nebo bez průběhu v rychlých cyklech.

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

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

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.

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

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Y-MRS a MADRS celkové množství ≤ 12) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo měřenou pomocí globální klinické škály závažnosti choroby (mánie) CGI-BP. V této studii pacienti léčení 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.

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

Psychiatrické komorbidity	Týden 4	Týden 12	ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 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	Týden 4	Týden 12	Bez ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 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 v týdnu 4

^b n = 46 v týdnu 4

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 problematičtějšího 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 Kaplana-Meiera činila v 16. týdnu 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek 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, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii s použitím designu léčebné skupiny užívající fixní dávku podle hmotnosti v rozsahu 5 mg/den až 20 mg/den a při startovací dávce 2 mg. Pacienti byli ve věku 7 - 17 let a jejich průměrné celkové skóre tiků na Yaleské globální škále závažnosti tiků (TTS-YGTSS) ve výchozím stavu bylo 30. U aripiprazolu bylo prokázáno zlepšení ve změně TTS-YGTSS mezi výchozím stavem a 8. týdnem ve výši 13,35 u skupiny s nízkou dávkou (5 mg nebo 10 mg) a 16,94 u skupiny s vysokou dávkou (10 mg nebo 20 mg) ve srovnání se zlepšením ve výši 7,09 ve skupině užívající placebo.

V 10týdenní, randomizované, 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 přípravkem ABILIFY 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

Tablety aripiprazolu dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní k tabletám aripiprazolu a mají podobnou rychlost a velikost absorpce. Tablety aripiprazolu dispergovatelné v ústech mohou být použity jako alternativa k tabletám aripiprazolu.

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 stolici.

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 ukazatelé 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 hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita,

včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Křemičitan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelozy
Krospovidon
Oxid křemičitý
Xylitol
Mikrokrystalická celulóza
Aspartam (E951)
Draselná sůl acesulfamu
Vanilkové aroma (včetně vanilinu a etylvanilinu)
Kyselina vinná
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička o počtu 14 x 1 tableta v hliníkových, perforovaných jednodávkových blistrech tvarovaných za studena.

Krabička o počtu 28 x 1 tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech tvarovaných za studena.

Krabička o počtu 49 x 1 tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech tvarovaných za studena.

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

Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/024-026

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 04. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 15 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 3 mg aspartamu (E951) a 0,1125 mg laktózy v jedné tabletě dispergovatelné v ústech.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

Kulatá a žluté, označená "A" nad "641" na jedné straně a "15" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ABILIFY 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).

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

ABILIFY 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 ABILIFY 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 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 zvážena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u adolescentů ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 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 by mělo být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1).

ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg.

Délka léčby by měla být co nejkratší nutná ke kontrole příznaků a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem 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).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se ABILIFY 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 ABILIFY 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 Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY 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 ABILIFY 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

Pacientky ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty 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

ABILIFY dispergovatelné tablety jsou určeny k perorálnímu podání.

Tablety dispergovatelné v ústech se vloží do ústní dutiny na jazyk, kde se rychle rozpadnou do slin. Přípravek se může užívat s tekutinou nebo bez ní. Odstranění neporušené dispergovatelné tablety z úst je těžké. Jelikož je tableta dispergovatelná v ústech křehká, musí se užít okamžitě po otevření blistru. Nebo se rozpustí ve vodě a vzniklá suspenze se vypije.

Tablety dispergovatelné v ústech slouží jako alternativa k ABILIFY tabletám u pacientů, kteří mají problémy s polykáním ABILIFY tablet (viz také bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti 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 ABILIFY 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 jednoročních nebo kratších klinických studiích byly případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem hlášeny méně často. Pokud se u pacienta, užívajícího přípravek ABILIFY známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby. Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušení léčby.

Ostatní extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ABILIFY 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 ABILIFY, 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.

ABILIFY 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 přípravku ABILIFY. Rizikové faktory, které mohou predisponovat pacienty k těžkým komplikacím, zahrnují obezitu a výskyt diabetu v rodině. V klinických studiích s aripiprazolem nebyly zaznamenány žádné

signifikantní rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií (včetně diabetu) anebo abnormální glykemické laboratorních hodnoty ve srovnání s placebem. Konkrétní odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií u pacientů léčených ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY 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

Jako je tomu u jiných léků, i při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících ABILIFY 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 mánií se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mánií 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 ABILIFY. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství

Případy patologického hráčství se vyskytly v post-marketingových hlášeních u pacientů, kterým byl předepsán přípravek ABILIFY, 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).

Fenylketonurie

ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech obsahují aspartam, zdroj fenylalaninu, který může být škodlivý pro lidi s fenylketonurií.

Laktóza

ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech 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 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání přípravku ABILIFY a stimulancií. 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 ABILIFY jinými léčivými přípravky

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

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

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii 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 ABILIFY 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 ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Je-li přípravek ABILIFY podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ABILIFY 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 provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY

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 zprostředkovávaný CYP1A2. Tudiž 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

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 $< 1/100$).

Psychiatrické poruchy Časté: neklid, nespavost, úzkost Méně časté: deprese*, hypersexualita
Poruchy nervového systému Časté: extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka Časté: rozmazané vidění Méně časté: diplopie
Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie*
Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze*
Gastrointestinální poruchy Časté: dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

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

pacientů, kteří dostávali placebo.

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).

Postmarketingová zkušenost

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 otoklého jazyka, edém jazyka, edém obličeje, pruritus nebo urtika)

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 tkáně:	raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenci syndrom (viz bod 4.6)
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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích**

účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

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 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 kardiiovaskulárního 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 ABILIFY 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, vykazala léčba aripiprazolem vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů během 3 týdnů. Tyto studie zahrnovaly pacienty s nebo bez psychotických symptomů a s nebo bez průběhu v rychlých cyklech.

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

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

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.

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

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Y-MRS a MADRS celkové množství ≤ 12) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo měřenou pomocí globální klinické škály závažnosti choroby (mánie) CGI-BP. V této studii pacienti léčení 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.

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

Psychiatrické komorbidity	Týden 4	Týden 12	ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 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	Týden 4	Týden 12	Bez ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 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 v týdnu 4

^b n = 46 v týdnu 4

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

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

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ABILIFY 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

Tablety aripiprazolu dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní k tabletám aripiprazolu a mají podobnou rychlost a velikost absorpce. Tablety aripiprazolu dispergovatelné v ústech mohou být použity jako alternativa k tabletám aripiprazolu.

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 stolici.

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 ukazatelé 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 hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita,

včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Křemičitan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelozy
Krospovidon
Oxid křemičitý
Xylitol
Mikrokrystalická celulóza
Aspartam (E951)
Draselná sůl acesulfamu
Vanilkové aroma (včetně vanilinu a etylvanilinu)
Kyselina vinná
Magnesium-stearát
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička o počtu 14 x 1 tableta v hliníkových, perforovaných jednodávkových blistrech tvarovaných za studena.

Krabička o počtu 28 x 1 tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech tvarovaných za studena.

Krabička o počtu 49 x 1 tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech tvarovaných za studena.

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,

Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/027-029

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 04. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 30 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 6 mg aspartamu (E951) a 0,225 mg laktózy v jedné tabletě dispergovatelné v ústech.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

Kulatá a růžové, označená "A" nad "643" na jedné straně a "30" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ABILIFY 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).

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

ABILIFY 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 ABILIFY 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 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 zvážena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u adolescentů ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 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 by mělo být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1).

ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg.

Délka léčby by měla být co nejkratší nutná ke kontrole příznaků a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem 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).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se ABILIFY 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 ABILIFY 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 Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY 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 ABILIFY 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

Pacientky ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty 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

ABILIFY dispergovatelné tablety jsou určeny k perorálnímu podání.

Tablety dispergovatelné v ústech se vloží do ústní dutiny na jazyk, kde se rychle rozpadnou do slin. Přípravek se může užívat s tekutinou nebo bez ní. Odstranění neporušené dispergovatelné tablety z úst je těžké. Jelikož je tableta dispergovatelná v ústech křehká, musí se užít okamžitě po otevření blistru. Nebo se rozpustí ve vodě a vzniklá suspenze se vypije.

Tablety dispergovatelné v ústech slouží jako alternativa k ABILIFY tabletám u pacientů, kteří mají problémy s polykáním ABILIFY tablet (viz také bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti 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 ABILIFY 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 jednoročních nebo kratších klinických studiích byly případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem hlášeny méně často. Pokud se u pacienta, užívajícího přípravek ABILIFY známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby. Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušení léčby.

Ostatní extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ABILIFY 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 ABILIFY, 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.

ABILIFY 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 přípravku ABILIFY. Rizikové faktory, které mohou predisponovat pacienty k těžkým komplikacím, zahrnují obezitu a výskyt diabetu v rodině. V klinických studiích s aripiprazolem nebyly zaznamenány žádné

signifikantní rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií (včetně diabetu) anebo abnormální glykemické laboratorních hodnoty ve srovnání s placebem. Konkrétní odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií u pacientů léčených ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY 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

Jako je tomu u jiných léků, i při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících ABILIFY 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 mánií se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mánií 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 ABILIFY. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství

Případy patologického hráčství se vyskytly v post-marketingových hlášeních u pacientů, kterým byl předepsán přípravek ABILIFY, 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).

Fenylketonurie

ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech obsahují aspartam, zdroj fenylalaninu, který může být škodlivý pro lidi s fenylketonurií.

Laktóza

ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech 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 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání přípravku ABILIFY a stimulancií. 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 ABILIFY jinými léčivými přípravky

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

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

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii 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 ABILIFY 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 ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Je-li přípravek ABILIFY podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ABILIFY 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 provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY

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 zprostředkovávaný CYP1A2. Tudiž 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

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 $< 1/100$).

Psychiatrické poruchy <i>Časté:</i> neklid, nespavost, úzkost <i>Méně časté:</i> deprese*, hypersexualita
Poruchy nervového systému <i>Časté:</i> extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka <i>Časté:</i> rozmazané vidění <i>Méně časté:</i> diplopie
Srdeční poruchy <i>Méně časté:</i> tachykardie*
Cévní poruchy <i>Méně časté:</i> ortostatická hypotenze*
Gastrointestinální poruchy <i>Časté:</i> dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Časté:</i> únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

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

pacientů, kteří dostávali placebo.

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).

Postmarketingová zkušenost

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 urtika)

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 spasmus, 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 tkáně:	raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenční syndrom (viz bod 4.6)
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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

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 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 ABILIFY 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, dvojitě 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, vykazala léčba aripiprazolem vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů během 3 týdnů. Tyto studie zahrnovaly pacienty s nebo bez psychotických symptomů a s nebo bez průběhu v rychlých cyklech.

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

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

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

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

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Y-MRS a MADRS celkové množství ≤ 12) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo měřenou pomocí globální klinické škály závažnosti choroby (mánie) CGI-BP. V této studii pacienti léčení 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.

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

Psychiatrické komorbidity	Týden 4	Týden 12	ADHD	Týden 4	Týden 12
---------------------------	---------	----------	------	---------	----------

ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 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	Týden 4	Týden 12	Bez ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 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 v týdnu 4

^b n = 46 v týdnu 4

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 Kaplana-Meiera činila v 16. týdnu 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek 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, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii prováděné v Jižní Koreji byla také hodnocena účinnost aripiprazolu u pediatrických subjektů trpících Touretteovým syndromem (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) při flexibilním rozsahu dávky 2 mg/den až 20 mg/den a počáteční dávce 2 mg. Pacientům bylo 6 - 18 let a jejich průměrné skóre v TTS-YGTSS ve výchozím stavu bylo 29. U skupiny užívající aripiprazol bylo prokázáno zlepšení změny v TTS-YGTSS mezi výchozím stavem a 10. týdnem ve výši 14,97 ve srovnání se zlepšením ve výši 9,62 ve skupině užívající placebo.

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ABILIFY 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

Tablety aripiprazolu dispergovatelné v ústech jsou bioekvivalentní k tabletám aripiprazolu a mají podobnou rychlost a velikost absorpce. Tablety aripiprazolu dispergovatelné v ústech mohou být použity jako alternativa k tabletám aripiprazolu.

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 stolici.

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 ukazatelé 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 1násobek 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 hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována

u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Křemičitan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelozy
Krospovidon
Oxid křemičitý
Xylitol
Mikrokrystalická celulóza
Aspartam (E951)
Draselná sůl acesulfamu
Vanilkové aroma (včetně vanilinu a etylvanilinu)
Kyselina vinná
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička o počtu 14 x 1 tableta v hliníkových, perforovaných jednodávkových blistrech tvarovaných za studena.

Krabička o počtu 28 x 1 tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech tvarovaných za studena.

Krabička o počtu 49 x 1 tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech tvarovaných za studena.

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/030-032

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 04. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 1 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 1 mg aripiprazolum.

Pomocné látky se známým účinkem: 200 mg fruktosy v 1 ml

400 mg sacharosy v 1 ml

1,8 mg metylparabenu (E218) v 1 ml

0,2 mg propylparabenu (E216) v 1 ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirá, bezbarvá až lehce nažloutlá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

ABILIFY 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).

ABILIFY 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

Schizophrenia: doporučená počáteční dávka přípravku ABILIFY je 10 nebo 15 mg/den (např. 10 nebo 15 ml roztoku/den) s udržovací dávkou 15 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Kalibrovaná odměrka a 2 ml kalibrované kapátko jsou součástí balení.

ABILIFY je účinný v rozmezí 10-30 mg/den (např. 10 až 30 ml roztoku/den). Zvýšená účinnost dávek vyšších než denní dávky 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 ABILIFY je 15 mg (např. 15 ml roztoku/den) 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 by neměla překročit 30 mg (např. 30 ml roztoku/den).

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 zvážena na základě klinického

stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u adolescentů ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 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 by mělo být podáváno v 5 mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1).

ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba by měla být zahájena 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg.

Délka léčby by měla být co nejkratší nutná ke kontrole příznaků a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem 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).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se ABILIFY 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 ABILIFY 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 Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY 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 ABILIFY 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

Pacientky ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty muži (viz body 4.4. a 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

ABILIFY perorální roztok je určen k perorálnímu podání.

Přípravek ABILIFY perorální roztok může být použit jako alternativa k ABILIFY tabletám u pacientů, kteří mají problémy s polykáním ABILIFY tablet (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti 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 ABILIFY 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 jednoročních nebo kratších klinických studiích byly případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem hlášeny méně často. Pokud se u pacienta, užívajícího přípravek ABILIFY známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby. Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušení léčby.

Ostatní extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ABILIFY 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. Objevili-li se u pacienta známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání všech antipsychotických léčivých přípravků, včetně přípravku ABILIFY, 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.

ABILIFY 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 přípravku ABILIFY. 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 hyperglykemií u pacientů léčených ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY 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

Jako je tomu u jiných léků, i při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mání 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 ABILIFY 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 mání se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mání 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 ABILIFY. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství

Případy patologického hráčství se vyskytly v post-marketingových hlášeních u pacientů, kterým byl předepsán přípravek ABILIFY, 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).

Intolerance

Perorální roztok obsahuje fruktózu. Pacienti se vzácnou hereditární fruktózovou intolerancí by neměli tento přípravek užívat.

Perorální roztok obsahuje methylparaben a propylparaben, jenž mohou vyvolat akutní nebo opožděnou alergickou reakci.

Perorální roztok obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnou hereditární fruktózovou intolerancí, glukózo-galaktózovou malabsorpcí nebo sacharózo-isomaltázovou insuficiencí by perorální roztok neměli užívat.

Pacienti s komorbiditou ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání přípravku ABILIFY a stimulancií. 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 ABILIFY jinými léčivými přípravky

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

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

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii 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 ABILIFY 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 ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Je-li přípravek ABILIFY podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ABILIFY 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 provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY

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 zprostředkovávaný CYP1A2. Tudíž je nepravděpodobné, že by aripiprazol způsobil klinicky významné lékové interakce léčivých přípravků zprostředkované těmito enzymy.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie aripiprazolu u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám 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

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 $< 1/100$).

Psychiatrické poruchy Časté: neklid, nespavost, úzkost Méně časté: deprese*, hypersexualita
Poruchy nervového systému Časté: extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka Časté: rozmazané vidění Méně časté: diplopie
Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie*
Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze*
Gastrointestinální poruchy Časté: dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

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

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).

Postmarketingová zkušenost

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 urtika)

Endokrinní poruchy: hyperglykémie, 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 spasmus, 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 tkáně:	raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenční syndrom (viz bod 4.6)
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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

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 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 ABILIFY 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, vykazala léčba aripiprazolem vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů během 3 týdnů. Tyto studie zahrnovaly pacienty s nebo bez psychotických symptomů a s nebo bez průběhu v rychlých cyklech.

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

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

V 6týdenní, placebem kontrolované studii, která zahrnovala pacienty s manickými nebo smíšenými

epizodami bipolární poruchy I, s nebo bez psychotických symptomů, kteří parciálně neodpovídali na léčbu lithiem nebo valproátem v monoterapii po dobu 2 týdnů při terapeutických sérových hladinách, vykazalo přidání aripiprazolu jako adjuvantní terapie vyšší účinnost ve snížení manických symptomů než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii.

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

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Y-MRS a MADRS celkové množství ≤ 12) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo měřenou pomocí globální klinické škály závažnosti choroby (mánie) CGI-BP. V této studii pacienti léčení 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.

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

Psychiatrické komorbidity	Týden 4	Týden 12	ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6

ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 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	Týden 4	Týden 12	Bez ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 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 v týdnu 4

^b n = 46 v týdnu 4

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 Kaplana-Meiera činila v 16. týdnu 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek 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 přípravkem ABILIFY 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 stolici.

Perorální roztok

Při perorálním podání ve formě roztoku je aripiprazol je velmi dobře absorbován. Při ekvivalentních dávkách byl vrchol plazmatických koncentrací aripiprazolu (C_{max}) z roztoku o něco vyšší, avšak systémová expozice (AUC) byla stejná jako u tablet. V studii relativní biologické dostupnosti porovnávající farmakokinetiku 30 mg aripiprazolu jako perorálního roztoku s 30 mg aripiprazolu tablety u zdravých jedinců byl poměr geometrického průměru hodnot C_{max} roztoku vůči tabletám 122 % (n = 30). Farmakokinetika jednorázové dávky aripiprazolu byla lineární a úměrná dávce.

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 ukazatelé 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 hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za

genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dinatrium-edetát
Fruktosa
Glycerin
Kyselina mléčná
Methylparaben (E218)
Propylenglykol
Propylparaben (E216)
Hydroxid sodný
Sacharosa
Čištěná voda
Přírodní pomerančový krém s dalšími přírodními příchutěmi

6.2 Inkompatibility

Perorální roztok nesmí být před podáním naředěn jinými tekutinami nebo smíchán s jakýmkoli jídlem. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Po prvním otevření: 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PET-lahve s dětským bezpečnostním uzávěrem z polypropylenu o obsahu 50, 150 nebo 480 ml v lahvi.
Balení obsahuje 1 lahev a kalibrovanou odměrku z polypropylenu a kalibrované kapátko z polyethylenu nízké hustoty.

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/033-035

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 04. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 7,5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje 7,5 mg aripiprazolum.

Jedna injekční lahvička obsahuje 9,75 mg aripiprazolum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý bezbarvý vodnatý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ABILIFY injekční roztok je indikován k rychlému zvládnutí agitace a poruch chování u pacientů se schizofrenií anebo u pacientů s manickými epizodami u bipolární poruchy I, když není vhodná perorální terapie.

Jakmile je to klinicky možné, je třeba léčbu injekčním roztokem aripiprazolu ukončit, a zahájit léčbu perorálním aripiprazolem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená počáteční dávka injekčního roztoku aripiprazolu je 9,75 mg (1,3 ml), podávána jako jednorázová intramuskulární injekce. Účinné dávkovací rozpětí injekčního roztoku aripiprazolu v jedné injekci je 5,25-15 mg. Nižší dávku 5,25 mg (0,7 ml) lze aplikovat na základě posouzení individuálního klinického stavu, kdy je potřeba vzít v úvahu již podanou medikaci v rámci udržovací nebo akutní léčby (viz bod 4.5). Druhá injekce se může podle individuálního klinického stavu aplikovat 2 hodiny po první injekci a v průběhu 24 hodin nesmí být aplikovány více než tři injekce.

Maximální denní dávka aripiprazolu je 30 mg (včetně všech lékových forem aripiprazolu).

Je-li indikováno pokračování léčby perorálním aripiprazolem, viz Souhrn údajů o přípravku pro ABILIFY tablety, ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech nebo ABILIFY perorální roztok.

Pediatrická populace

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí a mladistvých do 18 let.

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 ABILIFY injekčního roztoku 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

Pacientky ženy nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty 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

ABILIFY injekční roztok je určen k intramuskulárnímu podání.

Pro zlepšení vstřebání a minimalizaci variability je doporučeno aplikovat injekci do deltového nebo hluboko do velkého hýžďového svalu a vyhnout se tukovým oblastem.

ABILIFY injekční roztok se nesmí podávat intravenózně ani subkutánně. ABILIFY injekční roztok je připraven k okamžitému použití a je určen pouze ke krátkodobému používání (viz bod 5.1).

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

Účinnost injekčního roztoku aripiprazolu u pacientů s agitací a poruchami chování byla stanovena pouze pro schizofrenii a manické epizody u bipolární poruchy I.

Současné podání injekčních antipsychotik a parenterálních benzodiazepinů může být provázeno nadměrnou sedací a kardiopulmonální depresí.

Je-li kromě injekčního roztoku aripiprazolu nutno podat také parenterální benzodiazepin, je třeba pacienty monitorovat, zda se u nich neprojevuje nadměrná sedace a ortostatická hypotenze (viz bod 4.5).

Pacienty, kterým je aplikován injekční roztok aripiprazolu, je třeba sledovat kvůli projevům ortostatické hypotenze. U pacientů je potřeba pravidelně monitorovat krevní tlak, puls, dechovou frekvenci a stupeň vědomí.

Bezpečnost a účinnost injekčního roztoku aripiprazolu nebyla hodnocena u pacientů intoxikovaných alkoholem či léčivými přípravky (ať na lékařský předpis nebo nedovolených).

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

Ostatní extrapyramidové příznaky

V pediatrických klinických studiích s aripiprazolem byla pozorována akatizie a parkinsonismus. Pokud se u pacienta užívajícího ABILIFY 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, profúzní pocení a srdeční dysarytmie). 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 ABILIFY, 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.

ABILIFY 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 přípravku ABILIFY. 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 ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY 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

Jako je tomu u jiných léků, i při podávání aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, charakterizované alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení hmotnosti, nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících ABILIFY 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 mánií se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mánií 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 ABILIFY. Aripiprazol a jiná antipsychotika by měly být užívány s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství

Případy patologického hráčství se vyskytly v post-marketingových hlášeních u pacientů, kterým byl předepsán přípravek ABILIFY, 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).

Pacienti s komorbiditou ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Přestože je současný výskyt bipolární poruchy I a ADHD častý, jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o současném podávání přípravku ABILIFY a stimulancií. 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 ABILIFY jinými léčivými přípravky

Podávání injekčního roztoku lorazepamu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku aripiprazolu při souběžném podávání s injekčním roztokem aripiprazolu. Avšak při studii s jednorázovou intramuskulární aplikací aripiprazolu (dávka 15 mg) u zdravých subjektů podanou souběžně s intramuskulárním lorazepamem (dávka 2 mg) byla intenzita zklidnění vyšší u kombinace ve srovnání s intenzitou pozorovanou při podání samotného aripiprazolu.

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

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

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii 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 ABILIFY 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 ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Je-li přípravek ABILIFY podáván souběžně s karbamazepinem, dávka přípravku ABILIFY 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 provázeny podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 by dávka přípravku ABILIFY 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 ABILIFY

Souběžné podávání injekčního roztoku aripiprazolu s injekčním roztokem lorazepamem nemělo žádný vliv na farmakokinetiku lorazepamem. Avšak při studii s jednorázovou intramuskulární aplikací aripiprazolu (dávka 15 mg) u zdravých subjektů podanou souběžně s intramuskulárním lorazepamem (dávka 2 mg) byla ortostatická hypotenze vyšší u kombinace ve srovnání s hypotenzí pozorovanou u aripiprazolu samotného.

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 abstinenci příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitace, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

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

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 nauzea, závratě a nespavost, každý se vyskytl u více než 3 % pacientů léčených aripiprazolem injekčním roztokem.

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(*) v klinických studiích s injekčním roztokem aripiprazolu (viz bod 5.1).

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

Poruchy nervového systému <i>Časté:</i> somnolence, závratě, bolesti hlavy, akatizie
Srdeční poruchy <i>Méně časté:</i> tachykardie*
Cévní poruchy <i>Méně časté:</i> ortostatická hypotenze*, zvýšený diastolický krevní tlak*
Gastrointestinální poruchy <i>Časté:</i> nauzea, zvracení <i>Méně časté:</i> sucho v ústech*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Méně časté:</i> únava*

Následující nežádoucí účinky se objevily častěji ($\geq 1/100$) než u placebo nebo byly považovány za možné, medicínsky relevantní, nežádoucí účinky (*) v klinických studiích s perorálními formami aripiprazolu (viz bod 5.1):

Psychiatrické poruchy Časté: neklid, nespavost, úzkost Méně časté: deprese*, hypersexualita
Poruchy nervového systému Časté: extrapyramidové poruchy, akatizie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy
Poruchy oka Časté: rozmazané vidění Méně časté: diplopie
Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie*
Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze*
Gastrointestinální poruchy Časté: dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: únava*

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

Manické epizody u Bipolární poruchy I - ve 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 signifikantní změny v rutinních laboratorních a lipidových parametrech (viz bod 5.1), neodhalilo žádné medicínsky významné odlišnosti. Většinou přechodné a asymptomatické zvýšení CPK (kreatinfosfokinázy) bylo pozorováno u 3,5 % pacientů léčených aripiprazolem ve srovnání s 2,0 % pacientů, kteří dostávali placebo.

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 perorální aripiprazol, než u dospělých užívajících perorální 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).

Postmarketingová zkušenost

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 urtika)
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 tkáně:	raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest:	inkontinence moči, retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:	novorozenecký abstinenci syndrom (viz bod 4.6)
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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

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 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

Agitace u schizofrenie a bipolární poruchy I s injekčním roztokem aripiprazolu

Ve dvou krátkodobých (24hodinových) placebem kontrolovaných studiích, jichž se účastnilo 554 schizofrenických dospělých pacientů s agitací a poruchami chování, bylo podání injekčního roztoku aripiprazolu spojeno se statisticky významně větším zlepšením příznaků agitace/symptomy chování ve srovnání s placebem a bylo srovnatelné s haloperidolem. V jedné krátkodobé (24-hodinové) studii kontrolované placebem zahrnující 291 pacientů s bipolární poruchou projevující se agitací a poruchami chování bylo podání injekčního roztoku aripiprazolu spojeno se statisticky významně větším zlepšením příznaků agitace/symptomy chování ve srovnání s placebem a bylo srovnatelné s referenčním ramenem lorazepamem. Pozorované střední zlepšení od výchozích hodnot na škále PANSS Excitement Component v primárním 2-hodinovém cílovém parametru bylo 5,8 u

placeba, 9,6 u lorazepamu a 8,7 u aripiprazolu. Podobná účinnost jako u celkové populace byla pozorována u subpopulační analýzy u pacientů se smíšenými epizodami nebo u pacientů se závažnou agitací, avšak vzhledem k omezené velikosti vzorku statistická významnost nemůže být stanovena.

Schizofrenie s perorálním aripiprazolem

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 perorálním aripiprazolem spojeno větší, statisticky signifikantní, zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

U dospělých pacientů, kteří reagovali na iniciační léčbu, přípravek ABILIFY 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 (perorální aripiprazol 77 % a haloperidol 73 %), po ukončení byl signifikantně vyšší u pacientů na perorálním aripiprazolu (43 %) než u perorálního 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 26-týdenní placebem kontrolované studii u dospělých stabilizovaných pacientů s chronickou schizofrenií, perorální aripiprazol podstatně více snižoval počet relapsů, 34 % ve skupině s perorálním aripiprazolem a 57 % u placeba.

Zvýšení hmotnosti: klinické studie s perorálním aripiprazolem neprokázaly, že by vyvolával klinicky významný nárůst tělesné hmotnosti. V 26týdenní, dvojitě zaslepené, mezinárodní, klinické studii schizofrenie, kontrolované olanzapinem, která zahrnovala 314 dospělých pacientů, ve které byl primárně sledovaným parametrem nárůst 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 perorálním aripiprazolu (n = 18, nebo 13 % hodnocených pacientů), ve srovnání s perorálním 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 s perorálním aripiprazolem

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, 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 stabilizované fáze před randomizací, vykazal 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 (Y-MRS a MADRS celkové množství ≤ 12) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo měřenou pomocí globální klinické škály závažnosti choroby (mánie) CGI-BP. V této studii pacienti léčení 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 s orálně užívaným přípravkem aripiprazol

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 užívajících aripiprazol perorálně

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.

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

Psychiatrické komorbidity	Týden 4	Týden 12	ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 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	Týden 4	Týden 12	Bez ADHD	Týden 4	Týden 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 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 v týdnu 4

^b n = 46 v týdnu 4

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.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ABILIFY 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

Injekční roztok aripiprazolu aplikovaný intramuskulárně v jedné dávce zdravým subjektům je dobře absorbován a má 100 % absolutní biologickou dostupnost. AUC aripiprazolu v prvních 2 hodinách po intramuskulární injekci byla o 90 % větší než AUC po stejné dávce podané ve formě tablety; systémová expozice byla u obou lékových forem v zásadě podobná. Ve 2 studiích na zdravých subjektech střední čas do vrcholové plazmatické koncentrace byl 1 a 3 hodiny po podání.

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 perorálního 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 ukazatelé 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

Podávání injekčního roztoku aripiprazolu bylo dobře tolerováno a nevykazovalo žádnou přímou cílenou orgánovou toxicitu u potkanů a opic po opakovaných dávkách při systémových expozicích (AUC), které činily 15násobek, resp. 5násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce u člověka 30 mg intramuskulárně. Při intravenózních studiích reprodukční toxicity nebyla pozorována žádná nová bezpečnostní rizika při expozici matky do 15násobku (u potkanů) a 29násobku (u králíků) expozice u člověka při dávkování 30 mg.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity u perorálně podávaného aripiprazolu 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 (10-ti násobek 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 hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. V reprodukčních studiích toxicity aripiprazol nepoškodil fertilitu. Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené od AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximálně doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadenu (SBECD)
Kyselina vinná
Hydroxid sodný
Voda na injekce

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců
Po otevření: přípravek použijte okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabíčka obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku na jedno použití typu I s pryžovou butylovou zátkou a odrthávací hliníkovou pertlí.

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 04. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Bristol-Myers Squibb Srl
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Velká Británie

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí v každém členském státě, kde bude přípravek ABILIFY

uveden na trh v nové indikaci až 12týdenní léčby středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších, s národní regulační autoritou edukační program. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že na základě diskusí a odsouhlasení národní regulační autoritou bude všem zdravotnickým pracovníkům, u kterých lze předpokládat předepisování přípravku ABILIFY, v každém členském státě, kde bude přípravek ABILIFY uveden na trh v nové indikaci až 12týdenní léčby středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších, poskytnut informační balíček s následujícím obsahem:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC) a příbalová informace
- Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky
- Edukační materiál pro pacienty a jejich opatrovníky

Základní body Příručky pro zdravotnické pracovníky (formát otázek a odpovědí) poskytující péči dospívajícím pacientům s manickou fází bipolární poruchy:

- Krátký úvod o aripiprazolu - indikace a účel tohoto edukačního materiálu.
- Pokyny zdůrazňující dotčené věkové rozmezí 13-17 let a skutečnost, že aripiprazol se *nedoporučuje* pro použití u pacientů mladších 13 let z důvodu bezpečnosti.
- Pokyny o doporučené dávce 10 mg denně a informace, že zvýšená účinnost u vyšších dávek nebyla prokázána.
- Informace o bezpečnostním profilu a snášenlivosti aripiprazolu, zvláště možné nežádoucí účinky v souvislosti s podáním dávek vyšších než 10 mg denně a zejména s ohledem na:
 - zvyšování hmotnosti, včetně doporučení, že u pacientů je třeba změny hmotnosti sledovat
 - extrapyramidové symptomy
 - somnolenci
 - únavu
- Připomínka nutnosti poučit pacienty/opatrovníky a poskytnout Informační příručku pro pacienta.

Základní body Informační příručky pro pacienta/opatrovníka:

- Krátký úvod o aripiprazolu - indikace a účel tohoto edukačního materiálu.
- Pokyny zdůrazňující dotčené věkové rozmezí 13-17 let a skutečnost, že aripiprazol se *nedoporučuje* pro použití u pacientů mladších 13 let.
- Informace, že aripiprazol může způsobit nežádoucí účinky v dávkách vyšších než 10 mg denně, zejména s ohledem na:
 - zvyšování hmotnosti, včetně doporučení, že u pacientů je třeba změny hmotnosti sledovat
 - extrapyramidové symptomy
 - somnolenci
 - únavu
- Požadavek informovat před zahájením léčby lékaře o všech svých zdravotních problémech.
- Upozornění, že je důležité nepokoušet se o samoléčbu jakýchkoliv příznaků bez konzultace se zdravotnickým pracovníkem.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 5 mg tablety
aripirazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje aripirazolum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mimo jiné obsahuje: monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 x 1 tableta
28 x 1 tableta
49 x 1 tableta
56 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/001 14 x 1 tableta
EU/1/04/276/002 28 x 1 tableta
EU/1/04/276/003 49 x 1 tableta
EU/1/04/276/004 56 x 1 tableta
EU/1/04/276/005 98 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

abilify 5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 5 mg tablety
aripiprazolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 10 mg tablety
aripirazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje aripirazolum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mimo jiné obsahuje: monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 x 1 tableta
28 x 1 tableta
49 x 1 tableta
56 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/006 14 x 1 tableta
EU/1/04/276/007 28 x 1 tableta
EU/1/04/276/008 49 x 1 tableta
EU/1/04/276/009 56 x 1 tableta
EU/1/04/276/010 98 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

abilify 10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 10 mg tablety
aripiprazolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 15 mg tablety
aripirazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje aripirazolum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mimo jiné obsahuje: monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 x 1 tableta
28 x 1 tableta
49 x 1 tableta
56 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/011 14 x 1 tableta
EU/1/04/276/012 28 x 1 tableta
EU/1/04/276/013 49 x 1 tableta
EU/1/04/276/014 56 x 1 tableta
EU/1/04/276/015 98 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

abilify 15 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 15 mg tablety
aripiprazolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 30 mg tablety
aripirazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje aripirazolum 30 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mimo jiné obsahuje: monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 x 1 tableta
28 x 1 tableta
49 x 1 tableta
56 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/016 14 x 1 tableta
EU/1/04/276/017 28 x 1 tableta
EU/1/04/276/018 49 x 1 tableta
EU/1/04/276/019 56 x 1 tableta
EU/1/04/276/020 98 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

abilify 30 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 30 mg tablety
aripiprazolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech
aripirazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje aripirazolum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

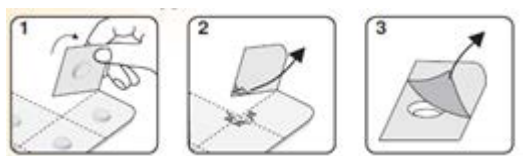
Obsahuje aspartam a laktózu. Další údaje v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
28 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
49 x 1 tableta dispergovatelná v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/024 14 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
EU/1/04/276/025 28 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
EU/1/04/276/026 49 x 1 tableta dispergovatelná v ústech

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

abilify 10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech
aripiprazolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech
aripirazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje aripirazolum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

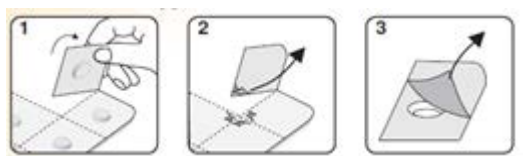
Obsahuje aspartam a laktózu. Další údaje v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
28 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
49 x 1 tableta dispergovatelná v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/027 14 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
EU/1/04/276/028 28 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
EU/1/04/276/029 49 x 1 tableta dispergovatelná v ústech

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

abilify 15 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech
aripiprazolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech
aripirazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje aripirazolum 30 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

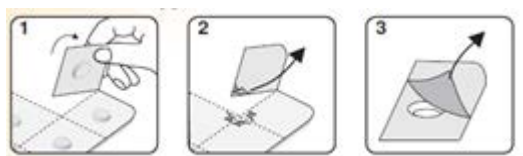
Obsahuje aspartam a laktózu. Další údaje v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
28 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
49 x 1 tableta dispergovatelná v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/030 14 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
EU/1/04/276/031 28 x 1 tableta dispergovatelná v ústech
EU/1/04/276/032 49 x 1 tableta dispergovatelná v ústech

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

abilify 30 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech
aripiprazolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL A ŠTÍTEK LAHVE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 1 mg/ml perorální roztok
aripirazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje aripirazolum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje fruktosu, sacharosu, E218 a E216.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 ml perorálního roztoku
150 ml perorálního roztoku
480 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP
Po prvním otevření spotřebujte do 6 měsíců.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vnější obal:

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/033 - lahev o obsahu 50 ml
EU/1/04/276/034 - lahev o obsahu 150 ml
EU/1/04/276/035 - lahev o obsahu 480 ml

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vnější obal: abilify 1 mg/ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ABILIFY 7,5 mg/ml injekční roztok
aripirazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje aripirazolum 7,5 mg. Jedna injekční lahvička poskytuje 9,75 mg v 1,3 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mimo jiné obsahuje sodnou sůl sulfobutoxybetadenu (SBECD), kyselinu vinnou, hydroxid sodný a vodu na injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička
9,75 mg / 1,3 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/036 -

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ABILIFY 7,5 mg/ml injekční roztok
aripiprazolum
i.m. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

9,75 mg / 1,3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ABILIFY 5 mg tablety aripirazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat
3. Jak se přípravek ABILIFY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá

Přípravek ABILIFY obsahuje léčivou látku aripirazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Jsou používány k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří trpí nemocí, charakterizovanou příznaky jako jsou sluchové, zrakové a hmatové vjemy, které neexistují, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.

Přípravek ABILIFY se užívá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 13 let a starších, kteří trpí stavem, jehož příznaky jsou pocit povznesené nálady, pocit nadměrného množství energie, mnohem menší potřeba spánku než obvykle, překotná řeč a myšlenky a někdy výrazná podrážděnost. U dospělých také zabraňuje znovuobjevení tohoto stavu u těch pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat

Neužívejte přípravek ABILIFY

- jestliže jste alergický(á) na aripirazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem, pokud máte

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení ve zvýšené míře, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární chorobu (onemocnění srdce nebo cév), výskyt kardiovaskulární choroby v rodině, mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu, abnormální krevní tlak
- krevní sraženiny, nebo výskyt krevních sraženin v rodině, protože antipsychotika mívají

- spojitost s tvorbou krevních sraženin
- zkušenost s nadměrným hráčstvím v minulosti

Pokud si všimnete, že přibíráte na váze, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, které vám brání vykonávat běžné denní činnosti, máte potíže s polykáním nebo alergické příznaky, informujte o tom svého lékaře.

Jste-li starší pacient trpící demencí (ztráta paměti a jiných duševních schopností), měl byste Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte úmysly nebo pocity ublížit si. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné úmysly a chování.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte svalovou ztuhlost nebo neohebnost s vysokou teplotou, pocení, změněný duševní stav nebo velmi rychlý či nepravidelný tep.

Děti a dospívající

ABILIFY není určen k užívání u dětí a dospívajících mladších 13 let. Dříve než začnete užívat přípravek ABILIFY, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek ABILIFY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky na snížení krevního tlaku: ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte lék na snížení krevního tlaku, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou.

Užívání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávkování přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky upravující srdeční rytmus
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti
- protiplísňové léky
- určité léky k léčbě infekce HIV
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, tzv. SSRI (jako paroxetin a fluoxetin), tricyklická antidepresiva (jako klomipramin, amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a venlafaxin. Tyto léky zvyšují riziko nežádoucích účinků. Pokud se u Vás objeví při užívání některého z těchto léků současně s přípravkem ABILIFY jakýkoliv neobvyklý příznak, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek ABILIFY lze užívat bez ohledu na jídlo. Během užívání přípravku ABILIFY by se neměl požívat alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto

příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře o tom, jestliže kojíte.
Jestliže užíváte ABILIFY, neměla byste kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud nevíte, jak na Vás přípravek ABILIFY působí.

Přípravek ABILIFY obsahuje laktózu

Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento lék.

3. Jak se přípravek ABILIFY užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých je 15 mg jednou denně. Lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, maximálně 30 mg jednou denně.

Použití u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem ABILIFY se zahajuje nižší dávkou ve formě perorálního roztoku (tekutiny). Dávka může být postupně zvýšena na **doporučenou dávku u dospívajících 10 mg jednou denně**. Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, na maximum 30 mg jednou denně.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku ABILIFY je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Snažte se užívat přípravek ABILIFY každý den ve stejnou dobu. Nezáleží na tom, zda ji užijete s jídlem nebo bez něj. Vždy tabletu zapijte vodou a spolkněte ji vcelku.

I když se cítíte lépe, neměňte denní dávku nebo nepřerušujte užívání přípravku ABILIFY dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ABILIFY, než jste měl(a)

Jestliže si uvědomíte, že jste užil(a) více tablet přípravku ABILIFY, než Vám doporučil Váš lékař (nebo požije-li někdo jiný tablety přípravku ABILIFY), kontaktujte přímo svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Když zapomenete dávku užít, užijte ji co nejdříve po tom, co si to uvědomíte, ale neužívejte dvě dávky v jednom dni.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí

vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, bolesti hlavy, únavnost, pocit na zvracení, zvracení, žaludeční nevolnost, zácpa, zvýšená tvorba slin, závratě, poruchy spánku, neklid, pocit úzkosti, ospalost, třes a rozmazané vidění.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence nebo dvojité vidění.

Někteří pacienti se mohou cítit depresivně. Někteří lidé mohou pociťovat změněný nebo zvýšený zájem o sex.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl ABILIFY uveden na trh, avšak četnost jejich výskytu není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit):

Změny v počtech některých krvinek; neobvyklé bušení srdce, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, srdeční záchvat; alergická reakce (tj. otok v dutině ústní, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, vyrážka); vysoká hladina cukru v krvi, počátek nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí), nízká hladina sodíku v krvi; zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, nechutenství; nervozita, neklid, pocity úzkosti; nadměrné hráčství; sebevražedné úmysly, sebevražedné pokusy a sebevraždy; poruchy řeči, záchvaty, serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalosti, nemotornosti, neklidu, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly), kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence; mdloby, vysoký krevní tlak, krevní sraženiny v žilách zejména v nohách (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohy), které se mohou krevním řečištěm dostat do plic a způsobit bolest na hrudi a dýchací potíže (pokud si všimnete jakéhokoli příznaku, vyhledejte okamžitě lékaře); stažení svalů v okolí hlasivek, náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic, potíže s polykáním, zánět slinivky břišní; selhání jater; zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, změněné hodnoty jaterních testů, břišní a žaludeční obtíže, průjem; kožní vyrážka a citlivost na světlo, neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí, nadměrné pocení; ztuhlost nebo křeče, svalová bolest, slabost; bezděčný únik moči, těžkosti s vyprazdňováním moči; prodloužená a/nebo bolestivá erekce; potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí, bolest na hrudi, a pocení rukou, kotníků nebo chodidel.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo přechodné cévní mozkové příhody.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Dospívající ve věku 13 let a starší měli podobné nežádoucí účinky a podobnou četnost výskytu jako dospělí, kromě ospalosti, nekontrolovaných záškubů nebo trhavých pohybů, neklidu a únavy, jež byly velmi časté (více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (více než 1 ze 100 pacientů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ABILIFY obsahuje

- Léčivou látkou je aripiprazolum. Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 5 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, hyprolóza, magnesium-stearát, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

ABILIFY 5 mg jsou obdélníkové a modré tablety označené na jedné straně 'A-007' a '5'. Jsou dodávány v perforovaných jednodávkových blistrech balených do krabiček, které obsahují 14, 28, 49, 56 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Velká Británie

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: + 359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: + 420 225 275 600

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: +33(0) 48 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd.
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.
Τηλ: +357 22490305

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: + 32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: + 36 1 4369980

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

ABILIFY 10 mg tablety aripirazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat
3. Jak se přípravek ABILIFY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá

Přípravek ABILIFY obsahuje léčivou látku aripirazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Jsou používány k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří trpí nemocí, charakterizovanou příznaky jako jsou sluchové, zrakové a hmatové vjemy, které neexistují, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.

Přípravek ABILIFY se užívá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 13 let a starších, kteří trpí stavem, jehož příznaky jsou pocit povznesené nálady, pocit nadměrného množství energie, mnohem menší potřeba spánku než obvykle, překotná řeč a myšlenky a někdy výrazná podrážděnost. U dospělých také zabraňuje znovuobjevení tohoto stavu u těch pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat

Neužívejte přípravek ABILIFY

- jestliže jste alergický(á) na aripirazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem, pokud máte

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení ve zvýšené míře, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární chorobu (onemocnění srdce nebo cév), výskyt kardiovaskulární choroby v rodině, mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu, abnormální krevní tlak
- krevní sraženiny, nebo výskyt krevních sraženin v rodině, protože antipsychotika mívají

- spojitost s tvorbou krevních sraženin
- zkušenost s nadměrným hráčstvím v minulosti

Pokud si všimnete, že přibíráte na váze, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, které vám brání vykonávat běžné denní činnosti, máte potíže s polykáním nebo alergické příznaky, informujte o tom svého lékaře.

Jste-li starší pacient trpící demencí (ztráta paměti a jiných duševních schopností), měl byste Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte úmysly nebo pocity ublížit si. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné úmysly a chování.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte svalovou ztuhlost nebo neohebnost s vysokou teplotou, pocení, změněný duševní stav nebo velmi rychlý či nepravidelný tep.

Děti a dospívající

ABILIFY není určen k užívání u dětí a dospívajících mladších 13 let. Dříve než začnete užívat přípravek ABILIFY, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek ABILIFY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky na snížení krevního tlaku: ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte lék na snížení krevního tlaku, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou.

Užívání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávkování přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky upravující srdeční rytmus
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti
- protiplísňové léky
- určité léky k léčbě infekce HIV
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, tzv. SSRI (jako paroxetin a fluoxetin), tricyklická antidepresiva (jako klomipramin, amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a venlafaxin. Tyto léky zvyšují riziko nežádoucích účinků. Pokud se u Vás objeví při užívání některého z těchto léků současně s přípravkem ABILIFY jakýkoliv neobvyklý příznak, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek ABILIFY lze užívat bez ohledu na jídlo. Během užívání přípravku ABILIFY by se neměl požívat alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto

příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře o tom, jestliže kojíte.
Jestliže užíváte ABILIFY, neměla byste kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud nevíte, jak na Vás přípravek ABILIFY působí.

Přípravek ABILIFY obsahuje laktózu

Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento lék.

3. Jak se přípravek ABILIFY užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých je 15 mg jednou denně. Lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, maximálně 30 mg jednou denně.

Použití u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem ABILIFY se zahajuje nižší dávkou ve formě perorálního roztoku (tekutiny). Dávka může být postupně zvýšena na **doporučenou dávku u dospívajících 10 mg jednou denně**. Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, na maximum 30 mg jednou denně.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku ABILIFY je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Snažte se užívat přípravek ABILIFY každý den ve stejnou dobu. Nezáleží na tom, zda ji užijete s jídlem nebo bez něj. Vždy tabletu zapijte vodou a spolkněte ji vcelku.

I když se cítíte lépe, neměňte denní dávku nebo nepřerušujte užívání přípravku ABILIFY dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ABILIFY, než jste měl(a)

Jestliže si uvědomíte, že jste užil(a) více tablet přípravku ABILIFY, než Vám doporučil Váš lékař (nebo požíje-li někdo jiný tablety přípravku ABILIFY), kontaktujte přímo svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Když zapomenete dávku užít, užijte ji co nejdříve po tom, co si to uvědomíte, ale neužívejte dvě dávky v jednom dni.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí

vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, bolesti hlavy, únavnost, pocit na zvracení, zvracení, žaludeční nevolnost, zácpa, zvýšená tvorba slin, závratě, poruchy spánku, neklid, pocit úzkosti, ospalost, třes a rozmazané vidění.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence nebo dvojité vidění.

Někteří pacienti se mohou cítit depresivně. Někteří lidé mohou pociťovat změněný nebo zvýšený zájem o sex.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl ABILIFY uveden na trh, avšak četnost jejich výskytu není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit):

Změny v počtech některých krvinek; neobvyklé bušení srdce, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, srdeční záchvat; alergická reakce (tj. otok v dutině ústní, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, vyrážka); vysoká hladina cukru v krvi, počátek nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí), nízká hladina sodíku v krvi; zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, nechutenství; nervozita, neklid, pocity úzkosti; nadměrné hráčství; sebevražedné úmysly, sebevražedné pokusy a sebevraždy; poruchy řeči, záchvaty, serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalosti, nemotornosti, neklidu, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly), kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence; mdloby, vysoký krevní tlak, krevní sraženiny v žilách zejména v nohách (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohy), které se mohou krevním řečištěm dostat do plic a způsobit bolest na hrudi a dýchací potíže (pokud si všimnete jakéhokoli příznaku, vyhledejte okamžitě lékaře); stažení svalů v okolí hlasivek, náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic, potíže s polykáním, zánět slinivky břišní; selhání jater; zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, změněné hodnoty jaterních testů, břišní a žaludeční obtíže, průjem; kožní vyrážka a citlivost na světlo, neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí, nadměrné pocení; ztuhlost nebo křeče, svalová bolest, slabost; bezděčný únik moči, těžkosti s vyprazdňováním moči; prodloužená a/nebo bolestivá erekce; potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí, bolest na hrudi, a pocení rukou, kotníků nebo chodidel.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo přechodné cévní mozkové příhody.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Dospívající ve věku 13 let a starší měli podobné nežádoucí účinky a podobnou četnost výskytu jako dospělí, kromě ospalosti, nekontrolovaných záškubů nebo trhavých pohybů, neklidu a únavy, jež byly velmi časté (více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (více než 1 ze 100 pacientů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ABILIFY obsahuje

- Léčivou látkou je aripiprazolum. Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, hyprolóza, magnésium-stearát, červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

ABILIFY 10 mg jsou obdélníkové a růžové tablety označené na jedné straně 'A-008' a '10'. Jsou dodávány v perforovaných jednodávkových blistrech balených do krabiček, které obsahují 14, 28, 49, 56 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Velká Británie

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: + 359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: + 420 225 275 600

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: +33(0) 48 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd.
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.
Τηλ: +357 22490305

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: + 32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: + 36 1 4369980

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

ABILIFY 15 mg tablety aripirazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat
3. Jak se přípravek ABILIFY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá

Přípravek ABILIFY obsahuje léčivou látku aripirazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Jsou používány k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří trpí nemocí, charakterizovanou příznaky jako jsou sluchové, zrakové a hmatové vjemy, které neexistují, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.

Přípravek ABILIFY se užívá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 13 let a starších, kteří trpí stavem, jehož příznaky jsou pocit povznesené nálady, pocit nadměrného množství energie, mnohem menší potřeba spánku než obvykle, překotná řeč a myšlenky a někdy výrazná podrážděnost. U dospělých také zabraňuje znovuobjevení tohoto stavu u těch pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat

Neužívejte přípravek ABILIFY

- jestliže jste alergický(á) na aripirazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem, pokud máte

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení ve zvýšené míře, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární chorobu (onemocnění srdce nebo cév), výskyt kardiovaskulární choroby v rodině, mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu, abnormální krevní tlak
- krevní sraženiny, nebo výskyt krevních sraženin v rodině, protože antipsychotika mívají

- spojitost s tvorbou krevních sraženin
- zkušenost s nadměrným hráčstvím v minulosti

Pokud si všimnete, že přibíráte na váze, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, které vám brání vykonávat běžné denní činnosti, máte potíže s polykáním nebo alergické příznaky, informujte o tom svého lékaře.

Jste-li starší pacient trpící demencí (ztráta paměti a jiných duševních schopností), měl byste Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte úmysly nebo pocity ublížit si. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné úmysly a chování.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte svalovou ztuhlost nebo neohebnost s vysokou teplotou, pocení, změněný duševní stav nebo velmi rychlý či nepravidelný tep.

Děti a dospívající

ABILIFY není určen k užívání u dětí a dospívajících mladších 13 let. Dříve než začnete užívat přípravek ABILIFY, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek ABILIFY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky na snížení krevního tlaku: ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte lék na snížení krevního tlaku, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou.

Užívání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávkování přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky upravující srdeční rytmus
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti
- protiplísňové léky
- určité léky k léčbě infekce HIV
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, tzv. SSRI (jako paroxetin a fluoxetin), tricyklická antidepresiva (jako klomipramin, amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a venlafaxin. Tyto léky zvyšují riziko nežádoucích účinků. Pokud se u Vás objeví při užívání některého z těchto léků současně s přípravkem ABILIFY jakýkoliv neobvyklý příznak, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek ABILIFY lze užívat bez ohledu na jídlo. Během užívání přípravku ABILIFY by se neměl požívat alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto

příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře o tom, jestliže kojíte.
Jestliže užíváte ABILIFY, neměla byste kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud nevíte, jak na Vás přípravek ABILIFY působí.

Přípravek ABILIFY obsahuje laktózu

Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento lék.

3. Jak se přípravek ABILIFY užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých je 15 mg jednou denně. Lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, maximálně 30 mg jednou denně.

Použití u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem ABILIFY se zahajuje nižší dávkou ve formě perorálního roztoku (tekutiny). Dávka může být postupně zvýšena na **doporučenou dávku u dospívajících 10 mg jednou denně**. Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, na maximum 30 mg jednou denně.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku ABILIFY je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Snažte se užívat přípravek ABILIFY každý den ve stejnou dobu. Nezáleží na tom, zda ji užijete s jídlem nebo bez něj. Vždy tabletu zapijte vodou a spolkněte ji vcelku.

I když se cítíte lépe, neměňte denní dávku nebo nepřerušujte užívání přípravku ABILIFY dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ABILIFY, než jste měl(a)

Jestliže si uvědomíte, že jste užil(a) více tablet přípravku ABILIFY, než Vám doporučil Váš lékař (nebo požije-li někdo jiný tablety přípravku ABILIFY), kontaktujte přímo svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Když zapomenete dávku užít, užijte ji co nejdříve po tom, co si to uvědomíte, ale neužívejte dvě dávky v jednom dni.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí

vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, bolesti hlavy, únavnost, pocit na zvracení, zvracení, žaludeční nevolnost, zácpa, zvýšená tvorba slin, závratě, poruchy spánku, neklid, pocit úzkosti, ospalost, třes a rozmazané vidění.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence nebo dvojité vidění.

Někteří pacienti se mohou cítit depresivně. Někteří lidé mohou pociťovat změněný nebo zvýšený zájem o sex.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl ABILIFY uveden na trh, avšak četnost jejich výskytu není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit):

Změny v počtech některých krvinek; neobvyklé bušení srdce, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, srdeční záchvat; alergická reakce (tj. otok v dutině ústní, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, vyrážka); vysoká hladina cukru v krvi, počátek nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí), nízká hladina sodíku v krvi; zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, nechutenství; nervozita, neklid, pocity úzkosti; nadměrné hráčství; sebevražedné úmysly, sebevražedné pokusy a sebevraždy; poruchy řeči, záchvaty, serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalosti, nemotornosti, neklidu, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly), kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence; mdloby, vysoký krevní tlak, krevní sraženiny v žilách zejména v nohách (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohy), které se mohou krevním řečištěm dostat do plic a způsobit bolest na hrudi a dýchací potíže (pokud si všimnete jakéhokoli příznaku, vyhledejte okamžitě lékaře); stažení svalů v okolí hlasivek, náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic, potíže s polykáním, zánět slinivky břišní; selhání jater; zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, změněné hodnoty jaterních testů, břišní a žaludeční obtíže, průjem; kožní vyrážka a citlivost na světlo, neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řidnutí, nadměrné pocení; ztuhlost nebo křeče, svalová bolest, slabost; bezděčný únik moči, těžkosti s vyprazdňováním moči; prodloužená a/nebo bolestivá erekce; potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí, bolest na hrudi, a pocení rukou, kotníků nebo chodidel.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo přechodné cévní mozkové příhody.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Dospívající ve věku 13 let a starší měli podobné nežádoucí účinky a podobnou četnost výskytu jako dospělí, kromě ospalosti, nekontrolovaných záškubů nebo trhavých pohybů, neklidu a únavy, jež byly velmi časté (více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (více než 1 ze 100 pacientů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ABILIFY obsahuje

- Léčivou látkou je aripiprazolum. Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 15 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, hyprolóza, magnésium-stearát, žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

ABILIFY 15 mg jsou kulaté a žluté tablety označené na jedné straně 'A-009' a '15'. Jsou dodávány v perforovaných jednodávkových blistrech balených do krabiček, které obsahují 14, 28, 49, 56 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Velká Británie

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: + 359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: + 420 225 275 600

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: +33(0) 48 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd.
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.
Τηλ: +357 22490305

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: + 32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: + 36 1 4369980

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

ABILIFY 30 mg tablety aripirazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat
3. Jak se přípravek ABILIFY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá

Přípravek ABILIFY obsahuje léčivou látku aripirazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Jsou používány k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří trpí nemocí, charakterizovanou příznaky jako jsou sluchové, zrakové a hmatové vjemy, které neexistují, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.

Přípravek ABILIFY se užívá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 13 let a starších, kteří trpí stavem, jehož příznaky jsou pocit povznesené nálady, pocit nadměrného množství energie, mnohem menší potřeba spánku než obvykle, překotná řeč a myšlenky a někdy výrazná podrážděnost. U dospělých také zabraňuje znovuobjevení tohoto stavu u těch pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat

Neužívejte přípravek ABILIFY

- jestliže jste alergický(á) na aripirazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem, pokud máte

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení ve zvýšené míře, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární chorobu (onemocnění srdce nebo cév), výskyt kardiovaskulární choroby v rodině, mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu, abnormální krevní tlak
- krevní sraženiny, nebo výskyt krevních sraženin v rodině, protože antipsychotika mívají

- spojitost s tvorbou krevních sraženin
- zkušenost s nadměrným hráčstvím v minulosti

Pokud si všimnete, že přibíráte na váze, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, které vám brání vykonávat běžné denní činnosti, máte potíže s polykáním nebo alergické příznaky, informujte o tom svého lékaře.

Jste-li starší pacient trpící demencí (ztráta paměti a jiných duševních schopností), měl byste Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte úmysly nebo pocity ublížit si. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné úmysly a chování.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte svalovou ztuhlost nebo neohebnost s vysokou teplotou, pocení, změněný duševní stav nebo velmi rychlý či nepravidelný tep.

Děti a dospívající

ABILIFY není určen k užívání u dětí a dospívajících mladších 13 let. Dříve než začnete užívat přípravek ABILIFY, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek ABILIFY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky na snížení krevního tlaku: ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte lék na snížení krevního tlaku, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou.

Užívání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávkování přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky upravující srdeční rytmus
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti
- protiplísňové léky
- určité léky k léčbě infekce HIV
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, tzv. SSRI (jako paroxetin a fluoxetin), tricyklická antidepresiva (jako klomipramin, amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a venlafaxin. Tyto léky zvyšují riziko nežádoucích účinků. Pokud se u Vás objeví při užívání některého z těchto léků současně s přípravkem ABILIFY jakýkoliv neobvyklý příznak, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek ABILIFY lze užívat bez ohledu na jídlo. Během užívání přípravku ABILIFY by se neměl požívat alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto

příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře o tom, jestliže kojíte.
Jestliže užíváte ABILIFY, neměla byste kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud nevíte, jak na Vás přípravek ABILIFY působí.

Přípravek ABILIFY obsahuje laktózu

Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento lék.

3. Jak se přípravek ABILIFY užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých je 15 mg jednou denně. Lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, maximálně 30 mg jednou denně.

Použití u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem ABILIFY se zahajuje nižší dávkou ve formě perorálního roztoku (tekutiny). Dávka může být postupně zvýšena na **doporučenou dávku u dospívajících 10 mg jednou denně**. Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, na maximum 30 mg jednou denně.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku ABILIFY je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Snažte se užívat přípravek ABILIFY každý den ve stejnou dobu. Nezáleží na tom, zda ji užijete s jídlem nebo bez něj. Vždy tabletu zapijte vodou a spolkněte ji vcelku.

I když se cítíte lépe, neměňte denní dávku nebo nepřerušujte užívání přípravku ABILIFY dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ABILIFY, než jste měl(a)

Jestliže si uvědomíte, že jste užil(a) více tablet přípravku ABILIFY, než Vám doporučil Váš lékař (nebo požije-li někdo jiný tablety přípravku ABILIFY), kontaktujte přímo svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Když zapomenete dávku užít, užijte ji co nejdříve po tom, co si to uvědomíte, ale neužívejte dvě dávky v jednom dni.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí

vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, bolesti hlavy, únavnost, pocit na zvracení, zvracení, žaludeční nevolnost, zácpa, zvýšená tvorba slin, závratě, poruchy spánku, neklid, pocit úzkosti, ospalost, třes a rozmazané vidění.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence nebo dvojité vidění.

Někteří pacienti se mohou cítit depresivně. Někteří lidé mohou pociťovat změněný nebo zvýšený zájem o sex.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl ABILIFY uveden na trh, avšak četnost jejich výskytu není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit):

Změny v počtech některých krvinek; neobvyklé bušení srdce, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, srdeční záchvat; alergická reakce (tj. otok v dutině ústní, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, vyrážka); vysoká hladina cukru v krvi, počátek nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí), nízká hladina sodíku v krvi; zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, nechutenství; nervozita, neklid, pocity úzkosti; nadměrné hráčství; sebevražedné úmysly, sebevražedné pokusy a sebevraždy; poruchy řeči, záchvaty, serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalosti, nemotornosti, neklidu, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly), kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence; mdloby, vysoký krevní tlak, krevní sraženiny v žilách zejména v nohách (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohy), které se mohou krevním řečištěm dostat do plic a způsobit bolest na hrudi a dýchací potíže (pokud si všimnete jakéhokoli příznaku, vyhledejte okamžitě lékaře); stažení svalů v okolí hlasivek, náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic, potíže s polykáním, zánět slinivky břišní; selhání jater; zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, změněné hodnoty jaterních testů, břišní a žaludeční obtíže, průjem; kožní vyrážka a citlivost na světlo, neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí, nadměrné pocení; ztuhlost nebo křeče, svalová bolest, slabost; bezděčný únik moči, těžkosti s vyprazdňováním moči; prodloužená a/nebo bolestivá erekce; potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí, bolest na hrudi, a pocení rukou, kotníků nebo chodidel.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo přechodné cévní mozkové příhody.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Dospívající ve věku 13 let a starší měli podobné nežádoucí účinky a podobnou četnost výskytu jako dospělí, kromě ospalosti, nekontrolovaných záškubů nebo trhavých pohybů, neklidu a únavy, jež byly velmi časté (více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (více než 1 ze 100 pacientů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ABILIFY obsahuje

- Léčivou látkou je aripiprazolum. Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 30 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, hyprolóza, magnésium-stearát, červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

ABILIFY 30 mg jsou kulaté a růžové tablety označené na jedné straně 'A-011' a '30'. Jsou dodávány v perforovaných jednodávkových blistrech balených do krabiček, které obsahují 14, 28, 49, 56 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Velká Británie

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: + 359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: + 420 225 275 600

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: +33(0) 48 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd.
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.
Τηλ: +357 22490305

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: + 32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: + 36 1 4369980

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech aripirazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat
3. Jak se přípravek ABILIFY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá

Přípravek ABILIFY obsahuje léčivou látku aripirazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Jsou používány k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří trpí nemocí, charakterizovanou příznaky jako jsou sluchové, zrakové a hmatové vjemy, které neexistují, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.

Přípravek ABILIFY se užívá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 13 let a starších, kteří trpí stavem, jehož příznaky jsou pocit povznesené nálady, pocit nadměrného množství energie, mnohem menší potřeba spánku než obvykle, překotná řeč a myšlenky a někdy výrazná podrážděnost. U dospělých také zabraňuje znovuobjevení tohoto stavu u těch pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat

Neužívejte přípravek ABILIFY

- jestliže jste alergický(á) na aripirazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem, pokud máte

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení ve zvýšené míře, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární chorobu (onemocnění srdce nebo cév), výskyt kardiovaskulární choroby v rodině, mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu, abnormální krevní tlak
- krevní sraženiny, nebo výskyt krevních sraženin v rodině, protože antipsychotika mívají

- spojitost s tvorbou krevních sraženin
- zkušenost s nadměrným hráčstvím v minulosti

Pokud si všimnete, že přibíráte na váze, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, které vám brání vykonávat běžné denní činnosti, máte potíže s polykáním nebo alergické příznaky, informujte o tom svého lékaře.

Jste-li starší pacient trpící demencí (ztráta paměti a jiných duševních schopností), měl byste Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte úmysly nebo pocity ublížit si. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné úmysly a chování.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte svalovou ztuhlost nebo neohebnost s vysokou teplotou, pocení, změněný duševní stav nebo velmi rychlý či nepravidelný tep.

Děti a dospívající

ABILIFY není určen k užívání u dětí a dospívajících mladších 15 let. Dříve než začnete užívat přípravek ABILIFY, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek ABILIFY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky na snížení krevního tlaku: ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte lék na snížení krevního tlaku, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou.

Užívání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávkování přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky upravující srdeční rytmus
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti
- protiplísňové léky
- určité léky k léčbě infekce HIV
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, tzv. SSRI (jako paroxetin a fluoxetin), tricyklická antidepresiva (jako klomipramin, amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a venlafaxin. Tyto léky zvyšují riziko nežádoucích účinků. Pokud se u Vás objeví při užívání některého z těchto léků současně s přípravkem ABILIFY jakýkoliv neobvyklý příznak, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek ABILIFY lze užívat bez ohledu na jídlo. Během užívání přípravku ABILIFY by se neměl požívat alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto

příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře o tom, jestliže kojíte.
Jestliže užíváte ABILIFY, neměla byste kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud nevíte, jak na Vás přípravek ABILIFY působí.

Přípravek ABILIFY obsahuje aspartam

Pacienti, kteří nemohou přijímat fenylalanin, by měli být upozorněni, že ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech obsahují aspartam, jenž je zdrojem fenylalaninu. **Může uškodit lidem s fenylketonurií.**

Přípravek ABILIFY obsahuje laktózu

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek ABILIFY užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých je 15 mg jednou denně. Lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, maximálně 30 mg jednou denně.

Použití u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem ABILIFY se zahajuje nižší dávkou ve formě perorálního roztoku (tekutiny). Dávka může být postupně zvýšena na **doporučenou dávku u dospívajících 10 mg jednou denně**. Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, na maximum 30 mg jednou denně.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku ABILIFY je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Snažte se užívat přípravek ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech každý den ve stejnou dobu. Nezáleží na tom, zda ji užijete s jídlem nebo bez něj.

Neotevírejte blistr dříve, než budete připraven(a) užít tabletu. Chcete-li vyjmout jednu tabletu, otevřete obal a odtrhněte fólii na blistru tak, aby se tableta odkryla. Neprotlačujte tabletu přes fólii, jelikož může dojít k jejímu poškození. Okamžitě po otevření blistru vyjměte tabletu suchou rukou a celou ji položte v ústech na jazyk. Dojde k okamžitému rozpadnutí tablety do slin. Tableta dispergovatelná v ústech se může užít s tekutinou nebo bez tekutiny.

Nebo můžete tabletu rozpustit ve vodě a vzniklou suspenzi vypít.

I když se cítíte lépe, neměňte denní dávku nebo nepřerušujte užívání přípravku ABILIFY dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ABILIFY, než jste měl(a)

Jestliže si uvědomíte, že jste užil(a) více tablet dispergovatelných v ústech přípravku ABILIFY, než Vám doporučil Váš lékař (nebo požije-li někdo jiný tablety dispergovatelné v ústech přípravku ABILIFY), kontaktujte přímo svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší

nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Když zapomenete dávku užít, užijte ji co nejdříve po tom, co si to uvědomíte, ale neužívejte dvě dávky v jednom dni.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, bolesti hlavy, únavnost, pocit na zvracení, zvracení, žaludeční nevolnost, zácpa, zvýšená tvorba slin, závratě, poruchy spánku, neklid, pocit úzkosti, ospalost, třes a rozmazané vidění.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence nebo dvojité vidění.

Někteří pacienti se mohou cítit depresivně. Někteří lidé mohou pocítit změněný nebo zvýšený zájem o sex.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl ABILIFY uveden na trh, avšak četnost jejich výskytu není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit):

Změny v počtech některých krvinek; neobvyklé bušení srdce, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, srdeční záchvat; alergická reakce (tj. otok v dutině ústní, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, vyrážka); vysoká hladina cukru v krvi, počátek nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí), nízká hladina sodíku v krvi; zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, nechutenství; nervozita, neklid, pocity úzkosti; nadměrné hrčství; sebevražedné úmysly, sebevražedné pokusy a sebevraždy; poruchy řeči, záchvaty, serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalosti, nemotornosti, neklidu, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly), kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence; mdloby, vysoký krevní tlak, krevní sraženiny v žilách zejména v nohách (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohy), které se mohou krevním řečištěm dostat do plic a způsobit bolest na hrudi a dýchací potíže (pokud si všimnete jakéhokoli příznaku, vyhledejte okamžitě lékaře); stažení svalů v okolí hlasivek, náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic, potíže s polykáním; zánět slinivky břišní; selhání jater, zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, změněné hodnoty jaterních testů, břišní a žaludeční obtíže, průjem; kožní vyrážka a citlivost na světlo, neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí, nadměrné pocení; ztuhlost nebo křeče, svalová bolest, slabost; bezděčný únik moči, těžkosti s vyprazdňováním moči; prodloužená a/nebo bolestivá erekce; potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí, bolest na hrudi a pocení rukou, kotníků nebo chodidel.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo přechodné cévní mozkové příhody.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Dospívající ve věku 13 let a starší měli podobné nežádoucí účinky a podobnou četnost výskytu jako dospělí, kromě ospalosti, nekontrolovaných záškubů nebo trhavých pohybů, neklidu a únavy jež byly velmi časté (více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech,

zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (více než 1 ze 100 pacientů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ABILIFY obsahuje

- Léčivou látkou je aripiprazolum. Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou křemičitan vápenatý, sodná sůl kroskarmelozy, kros повідon, oxid křemičitý, xylitol, mikrokrystalická celulóza, aspartam, draselná sůl acesulfamu, vanilkové aroma, kyselina vinná, magnesium-stearát, červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety dispergovatelné v ústech jsou kulaté a růžové, označené "A" nad "640" na jedné straně a "10" na druhé straně. Jsou dodávány v perforovaných blistrech jednodávkových baleních do krabiček, které obsahují 14, 28 nebo 49 tablet dispergovatelných v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - France

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: + 359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: + 32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: + 420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: + 36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: +33(0) 48 08 00 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: +40 21319 88 26

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd.
Tel: +353 1 468 9800

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.

Τηλ: +357 22490305

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 854 528 660

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Tel: + 44 (0)203 747 5000

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.

Tel: +44 (0)203 747 5300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech aripirazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat
3. Jak se přípravek ABILIFY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá

Přípravek ABILIFY obsahuje léčivou látku aripirazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Jsou používány k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří trpí nemocí, charakterizovanou příznaky jako jsou sluchové, zrakové a hmatové vjemy, které neexistují, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.

Přípravek ABILIFY se užívá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 13 let a starších, kteří trpí stavem, jehož příznaky jsou pocit povznesené nálady, pocit nadměrného množství energie, mnohem menší potřeba spánku než obvykle, přetokná řeč a myšlenky a někdy výrazná podrážděnost. U dospělých také zabraňuje znovuobjevení tohoto stavu u těch pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat

Neužívejte přípravek ABILIFY

- jestliže jste alergický(á) na aripirazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se porad'te se svým lékařem, pokud máte

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení ve zvýšené míře, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární chorobu (onemocnění srdce nebo cév), výskyt kardiovaskulární choroby v rodině, mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu, abnormální krevní tlak
- krevní sraženiny, nebo výskyt krevních sraženin v rodině, protože antipsychotika mívají

- spojitost s tvorbou krevních sraženin
- zkušenost s nadměrným hráčstvím v minulosti

Pokud si všimnete, že přibíráte na váze, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, které vám brání vykonávat běžné denní činnosti, máte potíže s polykáním nebo alergické příznaky, informujte o tom svého lékaře.

Jste-li starší pacient trpící demencí (ztráta paměti a jiných duševních schopností), měl byste Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte úmysly nebo pocity ublížit si. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné úmysly a chování.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte svalovou ztuhlost nebo neohebnost s vysokou teplotou, pocení, změněný duševní stav nebo velmi rychlý či nepravidelný tep.

Děti a dospívající

ABILIFY není určen k užívání u dětí a dospívajících mladších 15 let. Dříve než začnete užívat přípravek ABILIFY, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek ABILIFY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky na snížení krevního tlaku: ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte lék na snížení krevního tlaku, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou.

Užívání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávkování přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky upravující srdeční rytmus
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti
- protiplísňové léky
- určité léky k léčbě infekce HIV
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, tzv. SSRI (jako paroxetin a fluoxetin), tricyklická antidepresiva (jako klomipramin, amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a venlafaxin. Tyto léky zvyšují riziko nežádoucích účinků. Pokud se u Vás objeví při užívání některého z těchto léků současně s přípravkem ABILIFY jakýkoliv neobvyklý příznak, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek ABILIFY lze užívat bez ohledu na jídlo. Během užívání přípravku ABILIFY by se neměl požívat alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto

příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře o tom, jestliže kojíte.
Jestliže užíváte ABILIFY, neměla byste kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud nevíte, jak na Vás přípravek ABILIFY působí.

Přípravek ABILIFY obsahuje aspartam

Pacienti, kteří nemohou přijímat fenylalanin, by měli být upozorněni, že ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech obsahují aspartam, jenž je zdrojem fenylalaninu. **Může uškodit lidem s fenylketonurií.**

Přípravek ABILIFY obsahuje laktózu

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek ABILIFY užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých je 15 mg jednou denně. Lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, maximálně 30 mg jednou denně.

Použití u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem ABILIFY se zahajuje nižší dávkou ve formě perorálního roztoku (tekutiny). Dávka může být postupně zvýšena na **doporučenou dávku u dospívajících 10 mg jednou denně.** Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, na maximum 30 mg jednou denně.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku ABILIFY je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Snažte se užívat přípravek ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech každý den ve stejnou dobu. Nezáleží na tom, zda ji užijete s jídlem nebo bez něj.

Neotevírejte blistr dříve, než budete připraven(a) užít tabletu. Chcete-li vyjmout jednu tabletu, otevřete obal a odtrhněte fólii na blistru tak, aby se tableta odkryla. Neprotlačujte tabletu přes fólii, jelikož může dojít k jejímu poškození. Okamžitě po otevření blistru vyjměte tabletu suchou rukou a celou ji položte v ústech na jazyk. Dojde k okamžitému rozpadnutí tablety do slin. Tableta dispergovatelná v ústech se může užít s tekutinou nebo bez tekutiny.

Nebo můžete tabletu rozpustit ve vodě a vzniklou suspenzi vypít.

I když se cítíte lépe, neměňte denní dávku nebo nepřerušujte užívání přípravku ABILIFY dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ABILIFY, než jste měl(a)

Jestliže si uvědomíte, že jste užil(a) více tablet dispergovatelných v ústech přípravku ABILIFY, než Vám doporučil Váš lékař (nebo požije-li někdo jiný tablety dispergovatelné v ústech přípravku ABILIFY), kontaktujte přímo svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší

nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Když zapomenete dávku užít, užijte ji co nejdříve po tom, co si to uvědomíte, ale neužívejte dvě dávky v jednom dni.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, bolesti hlavy, únavnost, pocit na zvracení, zvracení, žaludeční nevolnost, zácpa, zvýšená tvorba slin, závratě, poruchy spánku, neklid, pocit úzkosti, ospalost, třes a rozmazané vidění.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence nebo dvojité vidění.

Někteří pacienti se mohou cítit depresivně. Někteří lidé mohou pociťt změněný nebo zvýšený zájem o sex.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl ABILIFY uveden na trh, avšak četnost jejich výskytu není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit):

Změny v počtech některých krvinek; neobvyklé bušení srdce, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, srdeční záchvat; alergická reakce (tj. otok v dutině ústní, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, vyrážka); vysoká hladina cukru v krvi, počátek nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí), nízká hladina sodíku v krvi; zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, nechutenství; nervozita, neklid, pocity úzkosti; nadměrné hráčství; sebevražedné úmysly, sebevražedné pokusy a sebevraždy; poruchy řeči, záchvaty, serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalosti, nemotornosti, neklidu, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly), kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence; mdloby, vysoký krevní tlak, krevní sraženiny v žilách zejména v nohách (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohy), které se mohou krevním řečištěm dostat do plic a způsobit bolest na hrudi a dýchací potíže (pokud si všimnete jakéhokoli příznaku, vyhledejte okamžitě lékaře); stažení svalů v okolí hlasivek, náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic, potíže s polykáním; zánět slinivky břišní; selhání jater, zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, změněné hodnoty jaterních testů, břišní a žaludeční obtíže, průjem; kožní vyrážka a citlivost na světlo, neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí, nadměrné pocení; ztuhlost nebo křeče, svalová bolest, slabost; bezděčný únik moči, těžkosti s vyprazdňováním moči; prodloužená a/nebo bolestivá erekce; potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí, bolest na hrudi a pocení rukou, kotníků nebo chodidel.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo přechodné cévní mozkové příhody.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Dospívající ve věku 13 let a starší měli podobné nežádoucí účinky a podobnou četnost výskytu jako dospělí, kromě ospalosti, nekontrolovaných záškubů nebo trhavých pohybů, neklidu a únavy jež byly velmi časté (více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech,

zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (více než 1 ze 100 pacientů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ABILIFY obsahuje

- Léčivou látkou je aripiprazolum. Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 15 mg.
- Dalšími složkami jsou křemičitan vápenatý, sodná sůl kroskarmelozy, krospondon, oxid křemičitý, xylitol, mikrokrytalická celulóza, aspartam, draselná sůl acesulfamu, vanilkové aroma, kyselina vinná, magnesium-stearát, žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety dispergovatelné v ústech jsou kulaté a žluté, označené "A" nad "641" na jedné straně a "15" na druhé straně. Jsou dodávány v perforovaných blistrech jednodávkových baleních do krabiček, které obsahují 14, 28 nebo 49 tablet dispergovatelných v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - France

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: + 359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: + 32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: + 420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: + 36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: +33(0) 48 08 00 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: +40 21319 88 26

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd.
Tel: +353 1 468 9800

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.

Τηλ: +357 22490305

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 854 528 660

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Tel: + 44 (0)203 747 5000

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.

Tel: +44 (0)203 747 5300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech aripirazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat
3. Jak se přípravek ABILIFY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá

Přípravek ABILIFY obsahuje léčivou látku aripirazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Jsou používány k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří trpí nemocí, charakterizovanou příznaky jako jsou sluchové, zrakové a hmatové vjemy, které neexistují, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.

Přípravek ABILIFY se užívá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 13 let a starších, kteří trpí stavem, jehož příznaky jsou pocit povznesené nálady, pocit nadměrného množství energie, mnohem menší potřeba spánku než obvykle, přetokná řeč a myšlenky a někdy výrazná podrážděnost. U dospělých také zabraňuje znovuobjevení tohoto stavu u těch pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat

Neužívejte přípravek ABILIFY

- jestliže jste alergický(á) na aripirazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem, pokud máte

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení ve zvýšené míře, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární chorobu (onemocnění srdce nebo cév), výskyt kardiovaskulární choroby v rodině, mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu, abnormální krevní tlak
- krevní sraženiny, nebo výskyt krevních sraženin v rodině, protože antipsychotika mívají

- spojitost s tvorbou krevních sraženin
- zkušenost s nadměrným hráčstvím v minulosti

Pokud si všimnete, že přibíráte na váze, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, které vám brání vykonávat běžné denní činnosti, máte potíže s polykáním nebo alergické příznaky, informujte o tom svého lékaře.

Jste-li starší pacient trpící demencí (ztráta paměti a jiných duševních schopností), měl byste Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte úmysly nebo pocity ublížit si. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné úmysly a chování.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte svalovou ztuhlost nebo neohebnost s vysokou teplotou, pocení, změněný duševní stav nebo velmi rychlý či nepravidelný tep.

Děti a dospívající

ABILIFY není určen k užívání u dětí a dospívajících mladších 15 let. Dříve než začnete užívat přípravek ABILIFY, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek ABILIFY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky na snížení krevního tlaku: ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte lék na snížení krevního tlaku, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou.

Užívání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávkování přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky upravující srdeční rytmus
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti
- protiplísňové léky
- určité léky k léčbě infekce HIV
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, tzv. SSRI (jako paroxetin a fluoxetin), tricyklická antidepresiva (jako klomipramin, amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a venlafaxin. Tyto léky zvyšují riziko nežádoucích účinků. Pokud se u Vás objeví při užívání některého z těchto léků současně s přípravkem ABILIFY jakýkoliv neobvyklý příznak, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek ABILIFY lze užívat bez ohledu na jídlo. Během užívání přípravku ABILIFY by se neměl požívat alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto

příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře o tom, jestliže kojíte.
Jestliže užíváte ABILIFY, neměla byste kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud nevíte, jak na Vás přípravek ABILIFY působí.

Přípravek ABILIFY obsahuje aspartam

Pacienti, kteří nemohou přijímat fenylalanin, by měli být upozorněni, že ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech obsahují aspartam, jenž je zdrojem fenylalaninu. **Může uškodit lidem s fenylketonurií.**

Přípravek ABILIFY obsahuje laktózu

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek ABILIFY užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých je 15 mg jednou denně. Lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, maximálně 30 mg jednou denně.

Použití u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem ABILIFY se zahajuje nižší dávkou ve formě perorálního roztoku (tekutiny). Dávka může být postupně zvýšena na **doporučenou dávku u dospívajících 10 mg jednou denně.** Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, na maximum 30 mg jednou denně.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku ABILIFY je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Snažte se užívat přípravek ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech každý den ve stejnou dobu. Nezáleží na tom, zda ji užijete s jídlem nebo bez něj.

Neotevírejte blistr dříve, než budete připraven(a) užít tabletu. Chcete-li vyjmout jednu tabletu, otevřete obal a odtrhněte fólii na blistru tak, aby se tableta odkryla. Neprotlačujte tabletu přes fólii, jelikož může dojít k jejímu poškození. Okamžitě po otevření blistru vyjměte tabletu suchou rukou a celou ji položte v ústech na jazyk. Dojde k okamžitému rozpadnutí tablety do slin. Tableta dispergovatelná v ústech se může užít s tekutinou nebo bez tekutiny.

Nebo můžete tabletu rozpustit ve vodě a vzniklou suspenzi vypít.

I když se cítíte lépe, neměňte denní dávku nebo nepřerušujte užívání přípravku ABILIFY dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ABILIFY, než jste měl(a)

Jestliže si uvědomíte, že jste užil(a) více tablet dispergovatelných v ústech přípravku ABILIFY, než Vám doporučil Váš lékař (nebo požije-li někdo jiný tablety dispergovatelné v ústech přípravku ABILIFY), kontaktujte přímo svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší

nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Když zapomenete dávku užít, užijte ji co nejdříve po tom, co si to uvědomíte, ale neužívejte dvě dávky v jednom dni.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, bolesti hlavy, únavnost, pocit na zvracení, zvracení, žaludeční nevolnost, zácpa, zvýšená tvorba slin, závratě, poruchy spánku, neklid, pocit úzkosti, ospalost, třes a rozmazané vidění.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence nebo dvojité vidění.

Někteří pacienti se mohou cítit depresivně. Někteří lidé mohou pocítit změněný nebo zvýšený zájem o sex.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl ABILIFY uveden na trh, avšak četnost jejich výskytu není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit):

Změny v počtech některých krvinek; neobvyklé bušení srdce, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, srdeční záchvat; alergická reakce (tj. otok v dutině ústní, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, vyrážka); vysoká hladina cukru v krvi, počátek nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí), nízká hladina sodíku v krvi; zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, nechutenství; nervozita, neklid, pocity úzkosti; nadměrné hráčství; sebevražedné úmysly, sebevražedné pokusy a sebevraždy; poruchy řeči, záchvaty, serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalosti, nemotornosti, neklidu, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly), kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence; mdloby, vysoký krevní tlak, krevní sraženiny v žilách zejména v nohách (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohy), které se mohou krevním řečištěm dostat do plic a způsobit bolest na hrudi a dýchací potíže (pokud si všimnete jakéhokoli příznaku, vyhledejte okamžitě lékaře); stažení svalů v okolí hlasivek, náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic, potíže s polykáním; zánět slinivky břišní; selhání jater, zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, změněné hodnoty jaterních testů, břišní a žaludeční obtíže, průjem; kožní vyrážka a citlivost na světlo, neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí, nadměrné pocení; ztuhlost nebo křeče, svalová bolest, slabost; bezděčný únik moči, těžkosti s vyprazdňováním moči; prodloužená a/nebo bolestivá erekce; potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí, bolest na hrudi a pocení rukou, kotníků nebo chodidel.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo přechodné cévní mozkové příhody.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Dospívající ve věku 13 let a starší měli podobné nežádoucí účinky a podobnou četnost výskytu jako dospělí, kromě ospalosti, nekontrolovaných záškubů nebo trhavých pohybů, neklidu a únavy jež byly velmi časté (více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech,

zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (více než 1 ze 100 pacientů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ABILIFY obsahuje

- Léčivou látkou je aripiprazolum. Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 30 mg.
- Dalšími složkami jsou křemičitan vápenatý, sodná sůl kroskarmelozy, krospovidon, oxid křemičitý, xylitol, mikrokrystalická celulóza, aspartam, draselná sůl acesulfamu, vanilkové aroma, kyselina vinná, magnesium-stearát, červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety dispergovatelné v ústech jsou kulaté a růžové, označené "A" nad "643" na jedné straně a "30" na druhé straně. Jsou dodávány v perforovaných blistrech jednodávkových baleních do krabiček, které obsahují 14, 28 nebo 49 tablet dispergovatelných v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - France

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: + 359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: + 32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: + 420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: + 36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: +33(0) 48 08 00 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: +40 21319 88 26

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd.
Tel: +353 1 468 9800

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.

Τηλ: +357 22490305

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 854 528 660

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Tel: + 44 (0)203 747 5000

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.

Tel: +44 (0)203 747 5300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

ABILIFY 1 mg/ml perorální roztok aripirazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat
3. Jak se přípravek ABILIFY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá

Přípravek ABILIFY obsahuje léčivou látku aripirazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Jsou používány k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří trpí nemocí, charakterizovanou příznaky jako jsou sluchové, zrakové a hmatové vjemy, které neexistují, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.

Přípravek ABILIFY se užívá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 13 let a starších, kteří trpí stavem, jehož příznaky jsou pocit povznesené nálady, pocit nadměrného množství energie, mnohem menší potřeba spánku než obvykle, překotná řeč a myšlenky a někdy výrazná podrážděnost. U dospělých také zabraňuje znovuobjevení tohoto stavu u těch pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY užívat

Neužívejte přípravek ABILIFY

- jestliže jste alergický(á) na aripirazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem, pokud máte

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení ve zvýšené míře, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární chorobu (onemocnění srdce nebo cév), výskyt kardiovaskulární choroby v rodině, mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu, abnormální krevní tlak
- krevní sraženiny, nebo výskyt krevních sraženin v rodině, protože antipsychotika mívají

- spojitost s tvorbou krevních sraženin
- zkušenost s nadměrným hráčstvím v minulosti

Pokud si všimnete, že přibíráte na váze, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, které vám brání vykonávat běžné denní činnosti, máte potíže s polykáním nebo alergické příznaky, informujte o tom svého lékaře.

Jste-li starší pacient trpící demencí (ztráta paměti a jiných duševních schopností), měl byste Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte úmysly nebo pocity ublížit si. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné úmysly a chování.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte svalovou ztuhlost nebo neohebnost s vysokou teplotou, pocení, změněný duševní stav nebo velmi rychlý či nepravidelný tep.

Děti a dospívající

ABILIFY není určen k užívání u dětí a dospívajících mladších 13 let. Dříve než začnete užívat přípravek ABILIFY, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek ABILIFY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky na snížení krevního tlaku: ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte lék na snížení krevního tlaku, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou.

Užívání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávkování přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky upravující srdeční rytmus
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti
- protiplísňové léky
- určité léky k léčbě infekce HIV
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, tzv. SSRI (jako paroxetin a fluoxetin), tricyklická antidepresiva (jako klomipramin, amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a venlafaxin. Tyto léky zvyšují riziko nežádoucích účinků. Pokud se u Vás objeví při užívání některého z těchto léků současně s přípravkem ABILIFY jakýkoliv neobvyklý příznak, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek ABILIFY lze užívat bez ohledu na jídlo. Perorální roztok se před podáním nesmí ředit jinými tekutinami nebo míchat s jakýmkoli jídlem.

Během užívání přípravku ABILIFY by se neměl požívat alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost,

ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře o tom, jestliže kojíte.
Jestliže užíváte ABILIFY, neměla byste kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud nevíte jak na Vás přípravek ABILIFY působí.

Přípravek ABILIFY obsahuje fruktózu, sacharózu a parabeny

Jeden ml perorálního roztoku přípravku ABILIFY obsahuje 200 mg fruktosy a 400 mg sacharosy. V případě, že Vás lékař informoval o tom, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento přípravek. Parabeny mohou vyvolat alergickou reakci (někdy i opožděnou).

3. Jak se přípravek ABILIFY užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u dospělých je 15 ml roztoku (odpovídá 15 mg aripiprazolu) jednou denně. Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, maximálně 30 mg (30 ml) jednou denně.

Použití u dětí a dospívajících

Léčba přípravkem ABILIFY se zahajuje nižší dávkou ve formě perorálního roztoku (tekutiny). Dávka může být postupně zvýšena na **doporučenou dávku u dospívajících 10 mg jednou denně**. Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, na maximum 30 mg jednou denně.

Dávka přípravku ABILIFY v roztoku se musí odměřit pomocí odměrky nebo 2 ml kapátkem přiložené v balení.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku ABILIFY je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Snažte se užívat přípravek ABILIFY perorální roztok každý den ve stejnou dobu. Nezáleží na tom, zda jej užijete s jídlem nebo bez něj. Roztok však neřeďte jinými tekutinami ani ho nemíchejte s jakýmkoli jídlem předtím, než přípravek ABILIFY perorální roztok užijete.

I když se cítíte lépe, neměňte denní dávku nebo nepřerušujte užívání přípravku ABILIFY dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ABILIFY, než jste měl(a)

Jestliže si uvědomíte, že jste užil(a) více přípravku ABILIFY perorální roztok, než Vám doporučil Váš lékař (nebo užil-li někdo jiný přípravek ABILIFY perorální roztok), kontaktujte přímo svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Když zapomenete dávku užít, užijte ji co nejdříve po tom, co si to uvědomíte, ale neužívejte dvě dávky v jednom dni.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, bolesti hlavy, únavnost, pocit na zvracení, zvracení, žaludeční nevolnost, zácpa, zvýšená tvorba slin, závratě, poruchy spánku, neklid, pocit úzkosti, ospalost, třes a rozmazané vidění.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence nebo dvojité vidění.

Někteří pacienti se mohou cítit depresivně. Někteří lidé mohou pociťovat změněný nebo zvýšený zájem o sex.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl ABILIFY uveden na trh, avšak četnost jejich výskytu není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit):

Změny v počtech některých krvinek; neobvyklé bušení srdce, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, srdeční záchvat; alergická reakce (tj. otok v dutině ústní, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, vyrážka); vysoká hladina cukru v krvi, počátek nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí), nízká hladina sodíku v krvi; zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, nechutenství; nervozita, neklid, pocity úzkosti; nadměrné hráčství; sebevražedné úmysly, sebevražedné pokusy a sebevraždy; poruchy řeči, záchvaty, serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalosti, nemotornosti, neklidu, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly), kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence; mdloby, vysoký krevní tlak, krevní sraženiny v žilách zejména v nohách (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohy), které se mohou krevním řečištěm dostat do plic a způsobit bolest na hrudi a dýchací potíže (pokud si všimnete jakéhokoli příznaku, vyhledejte okamžitě lékaře); stažení svalů v okolí hlasivek, náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic, potíže s polykáním; zánět slinivky břišní; selhání jater, zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, změněné hodnoty jaterních testů, břišní a žaludeční obtíže, průjem; kožní vyrážka a citlivost na světlo, neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí, nadměrné pocení; ztuhlost nebo křeče, svalová bolest, slabost; bezděčný únik moči, těžkosti s vyprazdňováním moči; prodloužená a/nebo bolestivá erekce; potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí, bolest na hrudi a pocení rukou, kotníků nebo chodidel.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo přechodné cévní mozkové příhody.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Dospívající ve věku 13 let a starší měli podobné nežádoucí účinky a podobnou četnost výskytu jako dospělí, kromě ospalosti, nekontrolovaných záškubů nebo trhavých pohybů, neklidu a únavy, jež byly velmi časté (více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (více než 1 ze 100 pacientů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Po prvním otevření spotřebujte do 6 měsíců.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ABILIFY obsahuje

- Léčivou látkou je aripiprazolum. Jeden ml obsahuje aripiprazolum 1 mg.
- Dalšími složkami jsou dinatrium-edetát, fruktosa, glycerin, kyselina mléčná, methylparaben (E218), propylenglykol, propylparaben (E216), hydroxid sodný, sacharosa, čištěná voda, přírodní pomerančový krém s dalšími přírodními příchutěmi.

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ABILIFY 1 mg/ml perorálního roztoku je čirá, bezbarvá až lehce nažloutlá tekutina dodávaná v lahvičkách s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem o obsahu 50, 150 nebo 480 ml v lahvi. Každé balení obsahuje jednu lahev a kalibrovanou polypropylenovou odměrku a kalibrované kapátko z polyethylenu nízké hustoty.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne - Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 340 2828

България

Lundbeck Export A/S Representative Office

Tel: + 359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.

Tel: + 420 225 275 600

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 610 5036

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.

Tel: +34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS

Tél: +33(0) 48 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd.

Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.

Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.

Τηλ: +357 22490305

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.

Tél: + 32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.

Tel: + 36 1 4369980

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH

Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.

Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda

Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România

Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 854 528 660

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

ABILIFY 7,5 mg/ml injekční roztok aripirazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY používat
3. Jak se přípravek ABILIFY používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ABILIFY a k čemu se používá

Přípravek ABILIFY obsahuje léčivou látku aripirazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika.

Přípravek ABILIFY injekční roztok se používá k rychlé léčbě příznaků rozrušení a úzkostného chování, které se mohou vyskytnout u nemoci, charakterizované příznaky jako jsou:

- sluchové, zrakové a hmatové vjemy, které neexistují, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.
- pocity „rauš“, pocity nadměrného množství energie, nižší potřeba spánku než obvykle, velmi rychlá mluva s honičemi se myšlenkami a někdy těžká podrážděnost.

Přípravek ABILIFY injekční roztok se používá, když léčba perorální formou přípravku ABILIFY není vhodná. Jakmile to bude možné, Váš lékař vám změní léčbu na přípravek ABILIFY ve formě tablet, tablet dispergovatelných v ústech nebo perorálního roztoku.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ABILIFY používat

Neužívejte přípravek ABILIFY

- jestliže jste alergický(á) na aripirazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem, pokud máte

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení ve zvýšené míře, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární chorobu (onemocnění srdce nebo cév), výskyt kardiovaskulární choroby

- v rodině, mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu, abnormální krevní tlak
- krevní sraženiny, nebo výskyt krevních sraženin v rodině, protože antipsychotika mívají spjitost s tvorbou krevních sraženin
- zkušenost s nadměrným hráčstvím v minulosti

Pokud si všimnete, že přibíráte na váze, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, které vám brání vykonávat běžné denní činnosti, máte potíže s polykáním nebo alergické příznaky, informujte o tom svého lékaře.

Jste-li starší pacient trpící demencí (ztráta paměti a jiných duševních schopností), měl byste Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal mozkovou příhodu nebo přechodnou mozkovou příhodu.

Řekněte svému lékaři nebo sestře, pokud budete mít po injekci závratě nebo pokud budete pociťovat mdloby po injekci. Pravděpodobně si budete muset lehnout, než se začnete cítit lépe. Lékař Vám zřejmě také změří krevní tlak a puls.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte úmysly nebo pocity ublížit si. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné úmysly a chování.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte svalovou ztuhlost nebo neohebnost s vysokou teplotou, pocení, změněný duševní stav nebo velmi rychlý či nepravidelný tep.

Děti a dospívající

ABILIFY injekční roztok není určen k užívání u dětí a dospívajících mladších 18 let. Dříve než začnete užívat přípravek ABILIFY, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek ABILIFY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky na snížení krevního tlaku: ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte lék na snížení krevního tlaku, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou.

Užívání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávkování přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky upravující srdeční rytmus
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti
- protiplísňové léky
- určité léky k léčbě infekce HIV
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, tzv. SSRI (jako paroxetin a fluoxetin), tricyklická antidepresiva (jako klomipramin, amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a venlafaxin. Tyto léky zvyšují riziko nežádoucích účinků. Pokud se u Vás objeví při užívání některého z těchto léků současně s přípravkem ABILIFY jakýkoliv neobvyklý příznak, obraťte se na svého lékaře.

Kombinace přípravku ABILIFY injekční roztok s léky na úzkost může způsobit, že budete cítit ospalost nebo závratě. Při používání přípravku ABILIFY užívejte jiné léky pouze se souhlasem svého lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek ABILIFY lze užívat bez ohledu na jídlo.
Během užívání přípravku ABILIFY by se neměl požívat alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře o tom, jestliže kojíte.
Jestliže užíváte ABILIFY, neměla byste kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, jestliže po podání přípravku ABILIFY injekční roztok cítíte ospalost.

3. Jak se přípravek ABILIFY používá

Váš lékař rozhodne, jaké množství přípravku ABILIFY injekční roztok potřebujete a jak dlouho jej budete potřebovat. Doporučená dávka přípravku při první injekci je 9,75 mg (1,3 ml). Během 24 hodin mohou být podány maximálně tři injekce. Celková dávka přípravku ABILIFY (všechny lékové formy) nesmí překročit 30 mg denně.

Přípravek ABILIFY injekční roztok je připraven k okamžitému použití. Lékař nebo sestra Vám vstříkne příslušné množství roztoku do svalu.

Jestliže máte obavy, že je Vám podáváno více přípravku ABILIFY injekční roztok, než je podle Vašeho názoru potřebné, informujte svého lékaře nebo sestru o svých obavách. Pravděpodobně bude zapotřebí jen několik dávek přípravku ABILIFY injekční roztok. Váš lékař rozhodne, kdy budete potřebovat další dávku přípravku ABILIFY injekční roztok.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů) přípravku ABILIFY injekční roztok zahrnují ospalost, závratě, bolesti hlavy, neklid, pocit na zvracení a zvracení.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou mít změny krevního tlaku, mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence, sucho v ústech anebo únavu.

Kromě toho byly u pacientů léčených přípravkem ABILIFY v perorální formě (k vnitřnímu užití) pozorovány následující nežádoucí účinky:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů): nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, bolesti hlavy, únavnost, pocit na zvracení, zvracení, žaludeční nevolnost, zácpa,

zvýšená tvorba slin, závratě, poruchy spánku, neklid, pocit úzkosti, ospalost, třes a rozmazané vidění.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů): někteří lidé mohou pociťovat závratě, zvláště při vstávání z polohy vleže či vsedě nebo mohou pociťovat zrychlení tepové frekvence nebo dvojité vidění.

Někteří pacienti se mohou cítit depresivně. Některé lidé mohou pociťovat změněný nebo zvýšený zájem o sex.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl ABILIFY uveden na trh, avšak četnost jejich výskytu není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit):

Změny v počtech některých krvinek; neobvyklé bušení srdce, náhlé nevysvětlitelné úmrtí, srdeční záchvat; alergická reakce (tj. otok v dutině ústní, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, vyrážka); vysoká hladina cukru v krvi, počátek nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí), nízká hladina sodíku v krvi; zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, nechutenství; nervozita, neklid, pocity úzkosti; nadměrné hráčství; sebevražedné úmysly, sebevražedné pokusy a sebevraždy; poruchy řeči, záchvaty, serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalosti, nemotornosti, neklidu, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly), kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence; mdloby; vysoký krevní tlak, krevní sraženiny v žilách zejména v nohách (příznaky zahrnují otok, bolest a zčervenání nohy), které se mohou krevním řečištěm dostat do plic a způsobit bolest na hrudi a dýchací potíže (pokud si všimnete jakéhokoli příznaku, vyhledejte okamžitě lékaře); stažení svalů v okolí hlasivek, náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic, potíže s polykáním; zánět slinivky břišní; selhání jater, zánět jater, zežloutnutí kůže a očního bělma, změněné hodnoty jaterních testů, břišní a žaludeční obtíže, průjem; kožní vyrážka a citlivost na světlo, neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řidnutí, nadměrné pocení; ztuhlost nebo křeče, svalová bolest, slabost; bezděčný únik moči, těžkosti s vyprazdňováním moči; prodloužená a/nebo bolestivá erekce; potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí, bolest na hrudi a pocení rukou, kotníků nebo chodidel.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo přechodné cévní mozkové příhody.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Dospívající ve věku 13 let a starší měli podobné nežádoucí účinky a podobnou četnost výskytu jako dospělí, kromě ospalosti, nekontrolovaných záškubů nebo trhavých pohybů, neklidu a únavy, jež byly velmi časté (více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (více než 1 ze 100 pacientů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ABILIFY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekční

lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ABILIFY obsahuje

- Léčivou látkou je aripiprazolum. 1 ml obsahuje aripiprazolum 7,5 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje 9,75 mg (1,3 ml) aripiprazolu.
- Dalšími složkami jsou sodná sůl sulfobutoxybetadenu (SBECD), kyselina vinná, hydroxid sodný a voda na injekci.

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ABILIFY injekční roztok je čirý bezbarvý vodnatý roztok. Krabička obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku na jedno použití typu I s pryžovou butylovou zátkou a odtrhávací hliníkovou pertlí (krytem).

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 340 2828

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: + 359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: + 32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: + 420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: + 36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

OTSUKA PHARMACEUTICAL, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: +33(0) 48 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd.
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E.
Τηλ: +357 22490305

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S Reprezentanta din România
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA IV

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY PODMÍNEK
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) aripiprazolu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Bylo provedeno kumulativní prohledání databáze bezpečnosti MAH ke dni 16. července 2014, a to u všech případů, u kterých byl aripiprazol považován za podezřelý nebo interagující lék a u kterých se vyskytla alespoň jedna nežádoucí příhoda odpovídající preferovanému termínu MedDRA „hypersexualita“. Bylo nalezeno osmdesát pět (85) případů. Vychází-li se z faktorů přechodnosti, dechallenge a nedostatku spolučinitelů, ve 25 případech byla příhoda hypersexuality pravděpodobně způsobena léčbou aripiprazolem. Vychází-li se tedy z přehodnocení případů, nelze vyloučit, že aripiprazol nehrál přispívající roli. Údaje o přípravku Abilify Maintena již toto riziko odrážejí, avšak údaje o přípravku Abilify nikoli, a proto je nutné je upravit tak, aby obsahovaly „hypersexualitu“ s „méně častou“ četností výskytu. Příbalovou informaci obou přípravků je nutné náležitě upravit. S ohledem na dostupná data týkající se aripiprazolu výbor PRAC tudíž usoudil, že změny údajů o přípravku jsou opodstatněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry, ke kterým dospěl výbor PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se aripiprazolu zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku aripiprazol je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.