

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 5 mg tablety
ABILIFY 10 mg tablety
ABILIFY 15 mg tablety
ABILIFY 30 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ABILIFY 5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

63,65 mg laktózy (ve formě monohydrátu) v 1 tabletě

ABILIFY 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

59,07 mg laktózy (ve formě monohydrátu) v 1 tabletě

ABILIFY 15 mg tablety

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 15 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

54,15 mg laktózy (ve formě monohydrátu) v 1 tabletě

ABILIFY 30 mg tablety

Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 30 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

177,22 mg laktózy (ve formě monohydrátu) v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

ABILIFY 5 mg tablety

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

ABILIFY 10 mg tablety

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

ABILIFY 15 mg tablety

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

ABILIFY 30 mg tablety

Kulatá a růžová, 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 nové manické epizody u dospělých, u kterých se již převážně manické epizody vyskytly a reagovaly na léčbu aripiprazolem (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 mg/den 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 mg/den až 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 nesmá 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 nemá překročit 30 mg.

Prevence recidivy manických epizod u bipolární poruchy I: při prevenci recidivy manických epizod u pacientů, kteří již užívali aripiprazol v monoterapii nebo kombinované terapii, léčba pokračuje ve stejné dávce. Úprava denní dávky včetně jejího snížení má být zvažena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena dávkou 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrována na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg. Pokud je to vhodné, další zvyšování dávek musí být podáváno v 5mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1). ABILIFY je účinný v dávkovacím rozpětí 10 mg/den až 30 mg/den. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal, ačkoli jednotliví pacienti mohou mít z vyšší dávky prospěch. Užívání přípravku 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 má být zahájena dávkou 2 mg po 2 dny (užití přípravku ABILIFY perorální roztok 1 mg/ml), titrována na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg. Délka léčby musí 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 tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Dávky vyšší než 10 mg denně tedy musí 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 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 uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí.

Tiky související s Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY u dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování.

Starší osoby

Bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY v léčbě schizofrenie nebo manických epizod u bipolární poruchy I u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena. Vzhledem k větší citlivosti této populace by měla být, pokud to klinické faktory dovolují, zvažena 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 má být dávka aripiprazolu snížena. Když se z kombinované terapie inhibitory CYP3A4 nebo CYP2D6 vysadí, dávka aripiprazolu se má zvýšit (viz bod 4.5).

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

Způsob podání

Přípravek ABILIFY je určen k perorálnímu podání.

Tablety dispergovatelné v ústech nebo perorální roztok lze použít jako alternativu k tabletám přípravku ABILIFY u pacientů, kteří mají problémy s polykáním tablet přípravku ABILIFY (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti mají být pečlivě sledováni po celou dobu tohoto období.

Sebevražedné sklony

Výskyt sebevražedného chování je vlastní psychotickým onemocněním a poruchám nálady a v některých případech byl hlášen časně po zahájení nebo změně antipsychotické léčby, včetně léčby aripiprazolem (viz bod 4.8). Antipsychotická léčba má být provázena důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů.

Kardiovaskulární onemocnění

Aripiprazol se má užívat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu nebo ischemická choroba srdeční v anamnéze, srdeční selhání nebo abnormality převodu), cerebrovaskulárním onemocněním, stavy, které by mohly pacienty predisponovat k hypotenzii (dehydratace, hypovolémie a léčba antihypertenzivy) nebo s hypertenzí včetně akcelerované nebo maligní. Při užívání antipsychotických léků byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (VTE). Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často projevují získané rizikové faktory pro VTE, musí být zjištěny všechny možné rizikové faktory pro VTE před a během léčby aripiprazolem a musí být provedena preventivní opatření.

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích s aripiprazolem byla incidence prodloužení intervalu QT srovnatelná s placebem. Aripiprazol má být používán s opatrností u pacientů s prodloužením QT v rodinné anamnéze (viz bod 4.8).

Tardivní dyskineze

V jednorozhodných nebo kratších klinických studiích byly hlášeny méně často případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem. Pokud se u pacienta užívajícího aripiprazol známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby (viz bod 4.8). Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušování léčby.

Další extrapyramidové příznaky

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

Maligní neuroleptický syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků související s antipsychotiky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexíí, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy instability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profuzní pocení a srdeční arytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Avšak byly hlášeny i případy, kdy zvýšení kreatinfosfokinázy a rhabdomyolýza nebyly nutně v souvislosti s NMS. Objevily-li se u pacienta známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání všech antipsychotik, včetně aripiprazolu, musí být přerušeno.

Záchvaty

V klinických studiích byly méně často hlášeny případy epileptických záchvatů v průběhu léčby aripiprazolem. Proto se u pacientů, kteří mají záchvatovité onemocnění v anamnéze nebo mají stavy provázené záchvaty, vyžaduje užití aripiprazolu opatrnost (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychotickými příznaky spojenými s demencí

Zvýšená mortalita

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s aripiprazolem (n = 938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 56 až 99 let) u starších pacientů s psychotickými příznaky spojenými s Alzheimerovou chorobou 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. Ačkoli příčiny úmrtí byly různé, zdá se, že většina úmrtí byla buď kardiovaskulární (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekční (např. pneumonie) povahy (viz bod 4.8).

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

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

Aripiprazol není indikován k léčbě pacientů s psychózou spojenou s demencí.

Hyperglykémie a diabetes mellitus

U pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně aripiprazolu, byla zaznamenána hyperglykémie, v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou, hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím. 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) nebo v abnormálních glykemických laboratorních hodnotách ve srovnání s placebem. Přesné odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykémií u pacientů léčených aripiprazolem a jinými atypickými antipsychotiky nejsou dostupné. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotiky včetně aripiprazolu by měli být sledováni kvůli známkám a příznakům hyperglykémie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetes mellitus nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus mají být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukózové tolerance (viz bod 4.8).

Hypersenzitivita

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

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení tělesné hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení tělesné hmotnosti, a nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících aripiprazol zaznamenáno zvýšení tělesné hmotnosti. Pokud k němu dojde, je obvykle spojeno s významnými rizikovými faktory, jako jsou diabetes, onemocnění štítné žlázy nebo adenom hypofýzy v anamnéze. V klinických studiích nebylo prokázáno, že aripiprazol způsobuje klinicky významné zvýšení hmotnosti u dospělých (viz bod 5.1). V klinických studiích u dospívajících

pacientů s bipolární mánií se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst tělesné hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mánií monitorovat. Pokud je nárůst tělesné hmotnosti klinicky významný, je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.8).

Dysfagie

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

Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

Pacienti mohou při užívání aripiprazolu pociťovat větší nutkání, zejména k hazardnímu hraní, a neschopnost tato nutkání kontrolovat. Jiná hlášená nutkání zahrnují: zvýšená sexuální nutkání, nutkavé nakupování, záchvatovité nebo kompulzivní přejídání a jiné impulzivní a kompulzivní chování. Je důležité, aby se osoby, které lék předepisují, konkrétně zeptaly pacientů nebo jejich pečovateli na rozvoj nových nebo zesílení stávajících nutkání v oblasti hráčství, sexuálních nutkání, kompulzivního nakupování, záchvatovitého nebo kompulzivního přejídání nebo jiných nutkání během léčby aripiprazolem. Je třeba mít na paměti, že příznaky poruch kontroly impulzivního chování mohou být spojeny se základním onemocněním; v některých případech však bylo hlášeno, že nutkání ustala, když byla dávka snížena nebo když byl lék vysazen. Pokud nejsou poruchy kontroly impulzivního chování rozpoznány, mohou vést k újmě u pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta při užívání aripiprazolu rozvinou taková nutkání, zvažte snížení dávky nebo vysazení léku (viz bod 4.8).

Laktóza

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

Pacienti s komorbiditou poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)

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

Pády

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenzivních léčivých přípravků kvůli svému antagonismu k α_1 -adrenergním receptorům.

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

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

Možnost ovlivnění aripiprazolu jinými léčivými přípravky

H₂ antagonist fafnotidin, 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, dehydroaripiprazolu, byly sniženy o 32 %, resp. o 47 %. Dávka aripiprazolu musí být při současném podávání aripiprazolu s chinidinem snižena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP2D6, jako jsou fluoxetin a paroxetin, mají podobný účinek, a tudíž se musí použít podobné snížení dávkování.

Ketokonazol a jiné typy CYP3A4 inhibitorů

V klinické studii u zdravých osob zvýšil silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC a C_{max} aripiprazolu o 63 %, resp. o 37 %. Hodnoty AUC a C_{max} dehydroaripiprazolu se zvýšily o 77 %, resp. o 43 %. Současné užití silných inhibitorů CYP3A4 u osob s pomalým metabolismem CYP2D6 může vyústit ve vyšší plazmatické koncentrace aripiprazolu ve srovnání s osobami, které mají rychlý metabolismus CYP2D6. Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných CYP3A4 inhibitorů s aripiprazolem, možný přínos pro pacienta musí převážít možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a aripiprazolu musí být dávka aripiprazolu snižena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP3A4, jako je itrakonazol a inhibitory HIV-proteáz, mají podobný účinek, a tudíž se musí použít podobné snížení dávkování (viz bod 4.2). Po vysazení inhibitorů CYP2D6 nebo CYP3A4 se musí dávka aripiprazolu zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie. Při souběžném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem) nebo CYP2D6 (např. escitalopram) s aripiprazolem může dojít k mírnému zvýšení koncentrací aripiprazolu v plazmě.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Při souběžném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a perorálně podávaného aripiprazolu pacientům se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro aripiprazol o 68 %, resp. 73 % nižší ve srovnání s podáváním aripiprazolu (30 mg) samotného. Obdobně byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro dehydroaripiprazol po podání karbamazepinu o 69 %, resp. 71 % nižší než ty, které byly nalezeny po léčbě samotným aripiprazolem. Je-li aripiprazol podáván souběžně s karbamazepinem, dávka aripiprazolu musí být dvojnásobná. Při souběžném podávání aripiprazolu a jiných induktorů CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka tečkovaná) lze očekávat podobné účinky, a proto by mělo být provázeno podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 musí být dávka aripiprazolu snižena na doporučenou dávku.

Valproát a lithium

Byl-li současně s aripiprazolem podáván valproát nebo lithium, k žádným signifikantním změnám koncentrací aripiprazolu nedošlo, a proto není nutná žádná úprava dávky, když se s aripiprazolem zároveň podává valproát nebo lithium.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků aripiprazolem

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

enzymy.

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

Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících aripiprazol byly hlášeny případy serotoninového syndromu; případné známky a příznaky tohoto stavu se mohou vyskytnout zejména při souběžném podávání léčivých přípravků se serotonergními účinky, jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu / inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SSRI/SNRI), nebo léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují koncentrace aripiprazolu (viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie s aripiprazolem u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám musí být doporučeno, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo otěhotnět v průběhu léčby aripiprazolem zamýšlejí. Vzhledem k nedostatečným informacím o bezpečnosti u člověka a obavám vyvolaným reprodukčními studiemi na zvířatech se tento lék nesmí během těhotenství užívat, aniž by očekávaný přínos jasně ospravedlnil potenciální riziko pro plod.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni antipsychotikům (včetně aripiprazolu), existuje riziko výskytu nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Novorozenci proto mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Kojení

Aripiprazol/metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu aripiprazolem.

Fertilita

Na základě údajů ze studií reprodukční toxicity aripiprazol nenarušil fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aripiprazol má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje kvůli potenciálním účinkům na nervový systém a zrak, jako je sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění, diplopie (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky akatizie a nauzea, z nichž každý se vyskytl u více než 3 % pacientů léčených perorálním aripiprazolem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Frekvenci nežádoucích účinků hlášených během postmarketingového používání nelze určit, protože se odvozuje od spontánních hlášení. V důsledku toho je frekvence těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako „není známo“.

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, zduřelý jazyk, otok jazyk, edém obličeje, svědění alergického původu nebo kopřivka)
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinemie Snížená hladina prolaktinu v krvi	Hyperosmolární diabetické kóma Diabetická ketoacidóza
Poruchy metabolismu a výživy	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatremie Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie Úzkost Neklid	Deprese Hypersexualita	Sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky a dokonaná sebevražda (viz bod 4.4) Patologické hráčství Porucha kontroly impulzů Záchvatovité přejídání Kompulzivní nakupování Poriománie Agrese Agitovanost Nervozita
Poruchy nervového systému	Akatizie Extrapyramidová porucha Tremor Bolest hlavy Sedace Somnolence Závrať	Tardivní dyskineze Dystonie Syndrom neklidných nohou	Maligní neuroleptický syndrom Grand mal záchvat Serotoninový syndrom Porucha řeči
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Diplopie Fotofobie	Okulogrická krize

	Časté	Méně časté	Není známo
Srdeční poruchy		Tachykardie	Nevysvětlitelné náhlé úmrtí Torsade de pointes Komorová arytmie Srdeční zástava Bradykardie
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze	Venózní tromboembolie (včetně plicní embolie a hluboká žilní trombóza) Hypertenze Synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytání	Pneumonie aspirační Laryngospasmus Orofaryngeální spasmus
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Dyspepsie Nauzea Hypersekrece slin Zvracení		Pankreatitida Dysfagie Průjem Břišní diskomfort Žaludeční diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest			Selhání jater Hepatitida Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka Fotosenzitivní reakce Alopecie Hyperhidróza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Rhabdomyolýza Myalgie Ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest			Močová inkontinence Močová retence
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím			Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava		Porucha termoregulace (tj. hypotermie, pyrexie) Bolest na hrudi Periferní otok

	Časté	Méně časté	Není známo
Vyšetření			Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza Proloužení QT Zvýšená glykemie Zvýšený glykovaný hemoglobin Kolísání hladiny glukózy v krvi Zvýšená kreatinfosfokináza

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dospělí

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

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

Akatizie

V placebem kontrolované studii byl výskyt akatizie 12,1 % u pacientů s bipolární poruchou léčených aripiprazolem a 3,2 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů se schizofrenií léčených aripiprazolem byla incidence akatizie 6,2 % a 3,0 % u pacientů se schizofrenií užívajících placebo.

Dystonie

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

Prolaktin

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

Laboratorní parametry

Srovnání aripiprazolu a placeba podle podílu pacientů, u nichž byly zaznamenány potenciálně klinicky signifikantní změny v rutinních laboratorních a lipidových parametrech (viz bod 5.1), neodhalilo žádné medicínsky významné odlišnosti. Většinou přechodné a asymptomatické zvýšení CPK

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

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších

V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii zahrnující 302 dospívajících (13 až 17 let) se schizofrenií byly četnost výskytu a typy nežádoucích účinků podobné jako u dospělých kromě následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny častěji u dospívajících užívajících aripiprazol, než u dospělých užívajících aripiprazol (a 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 prodloužením hodnocení byl bezpečnostní profil podobný jako v krátkodobém placebem kontrolovaném hodnocení.

Bezpečnostní profil dlouhodobého, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného hodnocení byl také podobný s výjimkou následujících reakcí, které byly hlášeny častěji než u pediatrických pacientů užívajících placebo: snížení hmotnosti, zvýšení hladiny inzulinu v krvi, arytmie a leukopenie byly hlášeny jako časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

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

Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) bolest v horní části břicha, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby a dyskineze.

Následující nežádoucí účinky byly potenciálně závislé na dávce: extrapyramidová porucha (incidence byly 10 mg: 9,1 %, 30 mg: 28,8 %; placebo: 1,7 %) a akatizie (incidence byly 10 mg: 12,1 %, 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

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

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

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

Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

U pacientů léčených aripiprazolem se může vyskytnout patologické hráčství, hypersexualita, kompulzivní nakupování a záchvatovitě nebo kompulzivní přejídání (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to

pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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, zvýšený krevní tlak, somnolenci, tachykardii, nauzeu, zvracení a průjem. Kromě toho bylo hlášeno náhodné předávkování samotným aripiprazolem (do hodnoty 195 mg) u dětí bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky závažné hlášené příznaky zahrnovaly somnolenci, přechodnou ztrátu vědomí a extrapyramidové symptomy.

Léčba předávkování

Léčba předávkování se má zaměřit na podpůrnou terapii zajišťující dostatečně průchodné dýchací cesty, oxygenaci a ventilaci, a na léčbu příznaků. Je nutno zvážit možnost působení dalších léčivých přípravků. Ihned se tudíž musí začít s kardiovaskulárním monitorováním včetně průběžného monitoringu EKG k odhalení možných arytmií. Po jakémkoli potvrzeném předávkování nebo při podezření na něj má lékařský dohled a sledování trvat až do pacientova zotavení.

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

Hemodialýza

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX12

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie a bipolární poruchy I je zprostředkována prostřednictvím kombinace částečného agonizmu dopaminových D_2 a serotoninových $5-HT_{1A}$ receptorů a antagonizmu serotoninových $5-HT_{2A}$ receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a dopaminergní hypoaktivity agonistické vlastnosti. Aripiprazol *in vitro* vykazoval vysokou vazební afinitu k dopaminovým D_2 a D_3 , serotoninovým $5-HT_{1A}$ a $5-HT_{2A}$ receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D_4 , serotoninovým $5-HT_{2C}$ a $5-HT_7$, alfa-1 adrenergním a histaminovým H_1 receptorům. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazební afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k receptorům muskarinovým. Některé z dalších klinických účinků aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, nežli jsou subtypy dopaminových a serotoninových receptorů.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg podávané jednou denně zdravým jedincům po dobu 2 týdnů vyvolaly na dávce závislou redukci vazby ¹¹C-raklopridu, ligandu receptoru D₂/D₃, v nc. caudatus a putamen, zjištěnou pozitronovou emisní tomografií.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí

Schizofrenie

Ve třech krátkodobých (4 až 6 týdnů), placebem kontrolovaných studiích, do kterých bylo zahrnuto 1 228 dospělých pacientů se schizofrenií vykazujících pozitivní nebo negativní příznaky, bylo s aripiprazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

U dospělých pacientů, kteří reagovali na iniciační léčbu, aripiprazol při pokračující léčbě účinně udržuje klinické zlepšení. V haloperidolem kontrolované klinické studii byl podíl reagujících pacientů zachovávajících si citlivost k léčivému přípravku po dobu 52 týdnů podobný v obou skupinách (aripiprazol 77 % a haloperidol 73 %). Po ukončení byl signifikantně vyšší u pacientů na aripiprazolu (43 %) než u haloperidolu (30 %). Jako sekundární cílový parametr bylo užito aktuálního skóre na hodnotící škále, včetně PANSS a stupnicí Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese (MADRS), ukazující signifikantní zlepšení oproti haloperidolu.

V 26týdenní placebem kontrolované studii u dospělých stabilizovaných pacientů s chronickou schizofrenií aripiprazol podstatně více snižoval počet relapsů, a to o 34 % ve skupině s aripiprazolem a 57 % u placeba.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Klinické studie aripiprazolu neprokázaly, že by vyvolával klinicky významný nárůst tělesné hmotnosti. V 26týdenní, dvojitě zaslepené, mezinárodní klinické studii schizofrenie kontrolované olanzapinem, která zahrnovala 314 dospělých pacientů, ve které byl primárním cílovým parametrem nárůst tělesné hmotnosti, mělo nejméně 7% nárůst tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty (tj. nárůst nejméně 5,6 kg při výchozí hmotnosti ~80,5 kg) signifikantně méně pacientů na aripiprazolu (n = 18, nebo 13 % vyhodnotitelných pacientů) ve srovnání s olanzapinem (n = 45, nebo 33 % vyhodnotitelných pacientů).

Lipidové parametry

V souhrnné analýze lipidových parametrů v placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých aripiprazol neprokázal, že by vyvolával klinicky významné změny v hladinách celkového cholesterolu, triglyceridů, vysokodenzitního lipoproteinu (HDL) a nízkodenzitního lipoproteinu (LDL).

Prolaktin

Hladiny prolaktinu byly vyhodnocovány ve všech klinických studiích s aripiprazolem při všech dávkách (n = 28 242). Výskyt hyperprolaktinémie nebo zvýšení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripiprazolem (0,3 %) byl podobný jako u placeba (0,2 %). U pacientů léčených aripiprazolem byl střední čas do výskytu 42 dnů a střední doba trvání 34 dnů.

Výskyt hypoprolaktinémie nebo snížení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripiprazolem byl 0,4 % ve srovnání s 0,02 % u pacientů léčených placebem. U pacientů léčených aripiprazolem byl střední čas do výskytu 30 dnů a střední doba trvání 194 dnů.

Manické epizody u bipolární poruchy I

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

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

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

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

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

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Youngova škála mánie (YMRS) a MADRS s celkovým skóre ≤ 12) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo v rámci sekundární analýzy výsledku měřenou pomocí klinické škály celkového dojmu – verze pro bipolární poruchu CGI-BP Závažnosti onemocnění (SOI; mánie). V této studii byli pacienti zkoušejícím zařazeni do léčby buď lithiem v otevřené studii, nebo valproátem v monoterapii, aby byla stanovena 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. V randomizované fázi byly posouzeny 4 podskupiny, a to: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát. Podle Kaplan-Meiera míra rekurence ku jakékoli 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 dospívajících pacientů se schizofrenií (13 až 17 let) s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem. V subanalýze dospívajících pacientů ve věku mezi 15 až 17 lety, představujících 74 % z celkové zařazené populace, bylo během 26týdenního otevřeného pokračování studie pozorováno zachování účinku.

V randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení v délce 60 až 89 týdnů s dospívajícími subjekty se schizofrenií (n = 146; věk 13-17 let) byl statisticky významný rozdíl ve výskytu recidivy psychotických příznaků mezi skupinami užívajícími aripiprazol (19,39 %) a placebo (37,50 %). Bodový odhad poměru rizik (HR) byl 0,461 (95% interval spolehlivosti, 0,242 až 0,879) v celé populaci.

V analýzách podskupin byl bodový odhad HR 0,495 u subjektů ve věku 13 až 14 let ve srovnání s 0,454 u subjektů ve věku 15 až 17 let. Nicméně odhad poměru rizik (HR) pro mladší skupinu (13-14 let) nebyl přesný, jelikož odrážel menší počet subjektů v dané skupině (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12) a interval spolehlivosti pro tento odhad (v rozsahu od 0,151 do 1,628) neumožnil učinit závěry ohledně přítomnosti léčebného účinku. Naproti tomu 95% interval spolehlivosti pro HR ve starší podskupině (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) byl 0,242 až 0,879, a proto mohl být stanoven léčebný účinek u starších pacientů.

Manické epizody u bipolární poruchy u dětí a dospívajících

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

Prokázala se superiorita aripiprazolu ve srovnání s placebem ve změně celkového YMRS skóre mezi zahájením studie a 4., resp. 12. týdnem. V později provedené analýze bylo zlepšení v porovnání s placebem výraznější u pacientů s komorbiditou ADHD než u pacientů bez ní, kde se neprojevil žádný rozdíl ve srovnání s placebem. Prevence recidiv nebyla hodnocena.

K nejčastějším nežádoucím účinkům vyžadujícím neodkladnou léčbu patřily u pacientů s dávkou 30 mg extrapyramidová porucha (28,3 %), somnolence (27,3 %), bolest hlavy (23,2 %) a nauzea (14,1 %). Průměrný nárůst tělesné hmotnosti po 30 týdnech léčby byl 2,9 kg ve srovnání s 0,98 kg u pacientů léčených placebem.

Podrážděnost spojená s autistickou poruchou u dětských pacientů (viz bod 4.2)

Aripiprazol byl hodnocen u pacientů ve věku od 6 do 17 let ve dvou 8týdenních, placebem kontrolovaných studiích [jedna s proměnlivou dávkou (2 mg/den až 15 mg/den) a druhá s fixní dávkou (5 mg/den, 10 mg/den nebo 15 mg/den)] a v jedné 52týdenní otevřené studii. Dávkování v těchto studiích bylo zahájeno dávkou 2 mg/den, po týdně bylo zvýšeno na 5 mg/den a dále zvýšeno o 5 mg/den v týdenních přírůstcích až do dosažení cílové dávky. Více než 75 % pacientů bylo mladších 13 let. Aripiprazol prokázal statisticky lepší účinnost ve srovnání s placebem na podstupnici problematického chování (the Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Nicméně klinická závažnost těchto zjištění nebyla stanovena. Bezpečnostní profil zahrnoval přírůstek tělesné hmotnosti a změny v prolaktinových hladinách. Délka dlouhodobé bezpečnostní studie byla omezena na 52 týdnů. Souhrnně byla ve studiích s aripiprazolem pozorovaná incidence nízkých hladin sérového prolaktinu u děvčat (< 3 ng/ml) 27/46 (58,7 %) a u chlapců (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). V placebem kontrolovaných studiích byl průměrný přírůstek tělesné hmotnosti 0,4 kg u placeba a 1,6 kg u aripiprazolu.

Aripiprazol byl rovněž hodnocen v dlouhodobé udržovací studii kontrolované placebem. Po stabilizační fázi na aripiprazolu (2 mg/den až 15 mg/den) v délce 13 až 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 tělesné hmotnosti během stabilizační fáze (až 26 týdnů) při užívání aripiprazolu byl 3,2 kg a další průměrný přírůstek ve výši 2,2 kg (ve srovnání s 0,6 kg u placeba) byl pozorován ve druhé fázi (16 týdnů) studie. Extrapyramidové příznaky byly hlášeny hlavně během stabilizační fáze u 17 % pacientů, přičemž výskyt tremoru dosahoval 6,5 %.

Tiky související s Touretteovým syndromem u 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 tělesné hmotnosti v rozsahu 5 mg/den až

20 mg/den a při startovací dávce 2 mg. Pacienti byli ve věku 7 až 17 let a jejich průměrné celkové skóre tiků na Yaleské globální škále závažnosti tiků (TTS-YGTSS) ve výchozím stavu bylo 30. U aripiprazolu bylo prokázáno zlepšení 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 až 18 let a jejich průměrné skóre v TTS-YGTSS ve výchozím stavu bylo 29. U skupiny užívající aripiprazol bylo prokázáno zlepšení změny v TTS-YGTSS mezi výchozím stavem a 10. týdnem 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 (viz 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 až 5 hodin po podání. Aripiprazol podléhá minimálnímu presystémovému metabolismu. Absolutní biologická dostupnost perorální lékové formy v podobě tablet je 87 %. Jídlo s vysokým obsahem tuku nemá žádný vliv na farmakokinetiku aripiprazolu.

Distribuce

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

Biotransformace

Aripiprazol se významně metabolizuje v játrech převážně třemi biotransformačními cestami: dehydrogenací, hydroxylací a N-dealkylací. Na základě studií *in vitro* jsou za dehydrogenaci a hydroxylaci aripiprazolu zodpovědné enzymy CYP3A4 a CYP2D6, zatímco N-dealkylace je katalyzována pomocí CYP3A4. Aripiprazol představuje v systémovém oběhu převládající podíl. Aktivní metabolit dehydroaripiprazol představuje při rovnovážném stavu kolem 40 % AUC aripiprazolu v plazmě.

Eliminace

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

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

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně označeného [¹⁴C] aripiprazolu 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.

Pediatrická populace

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými jedinci, ani nebyl zjištěn žádný vliv věku v populační farmakokinetické analýze schizofrenních pacientů.

Pohlaví

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

Kouření

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

Rasa

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

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu a dehydroaripiprazolu byly u pacientů s těžkým onemocněním ledvin podobné jako u mladých zdravých jedinců.

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Toxikologicky signifikantní účinky byly pozorovány pouze po dávkách nebo expozicích dostatečně převyšujících maximální dávky nebo expozici u člověka, což ukazuje, že účinky jsou omezené nebo nemají význam při klinickém použití. Zahrnují: adrenokortikální toxicitu závislou na dávce (nahromadění pigmentu lipofuscinu a/nebo ztráta parenchymatózních buněk) u potkanů po 104 týdnech při dávce 20 mg/kg/den až 60 mg/kg/den (3 až 10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka) a zvýšený výskyt adrenokortikálních karcinomů a kombinovaných adrenokortikálních adenomů/karcinomů u samic potkanů při dávce 60 mg/kg/den (10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka). Nejvyšší nekancerogenní expozice u samic potkanů byla 7krát vyšší než expozice u člověka doporučenou dávkou.

Dalším nálezem byla cholelithiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 mg/kg/den až 125 mg/kg/den (1 až 3násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené klinické dávce nebo 16 až 81násobek maximální doporučené dávky u člověka stanovené v mg/m²). Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. Ve studiích reprodukční 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 z AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 1 násobně, než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximální doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Mikrokrytalická celulosa
Hyprolosa
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

ABILIFY 5 mg tablety

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

ABILIFY 10 mg tablety

Červený oxid železitý (E 172)

ABILIFY 15 mg tablety

Žlutý oxid železitý (E 172)

ABILIFY 30 mg tablety

Červený oxid železitý (E 172)

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 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ABILIFY 5 mg tablety

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 × 1 tableta)
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 × 1 tableta)
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 × 1 tableta)
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 × 1 tableta)
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 × 1 tableta)

ABILIFY 10 mg tablety

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 tableta)
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 tableta)
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 tableta)
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 tableta)
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 1 tableta)

ABILIFY 15 mg tablety

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 tableta)
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 tableta)
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 tableta)
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 tableta)
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 1 tableta)

ABILIFY 30 mg tablety

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 tableta)
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 tableta)

EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 tableta)
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 tableta)
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 1 tableta)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. června 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 4. 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

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

2 mg aspartamu (E 951) a 0,075 mg laktózy v jedné tabletě dispergovatelné v ústech

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 15 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

3 mg aspartamu (E 951) a 0,1125 mg laktózy v jedné tabletě dispergovatelné v ústech

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 30 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

6 mg aspartamu (E 951) 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

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

10 mg: Kulatá a růžová, označená "A" nad "640" na jedné straně a "10" na druhé straně.

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

15 mg: Kulatá a žlutá, označená "A" nad "641" na jedné straně a "15" na druhé straně.

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

30 mg: Kulatá a růžová, 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 nové manické epizody u dospělých, u kterých se již převážně manické epizody vyskytly a reagovaly na léčbu aripiprazolem (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 mg/den 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 mg/den až 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 nesmá 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 nesmí překročit 30 mg.

Prevence recidivy manických epizod u bipolární poruchy I: při prevenci recidivy manických epizod u pacientů, kteří již užívali aripiprazol v monoterapii nebo kombinované terapii, léčba pokračuje ve stejné dávce. Úprava denní dávky včetně jejího snížení má být zvážena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena dávkou 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 musí být podáváno v 5mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1). ABILIFY je účinný v dávkovacím rozpětí 10 mg/den až 30 mg/den. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal, ačkoli jednotliví pacienti mohou mít z vyšší dávky prospěch. Užívání přípravku 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 má být zahájena dávkou 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 musí 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 tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Dávky vyšší než 10 mg denně tedy musí 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 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 uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí.

Tiky související s Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY u dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování.

Starší osoby

Bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY v léčbě schizofrenie nebo manických epizod u bipolární poruchy I u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena. Vzhledem k větší citlivosti této populace 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 aripiprazolom kuřáci nevyžadují úpravu dávkování (viz bod 4.5).

Úprava dávky z důvodu interakcí

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

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

Způsob podání

Přípravek ABILIFY je určen 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 nebo perorální roztok lze použít jako alternativu k tabletám přípravku ABILIFY u pacientů, kteří mají problémy s polykáním tablet přípravku ABILIFY (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti mají být pečlivě sledováni po celou dobu tohoto období.

Sebevražedné sklony

Výskyt sebevražedného chování je vlastní psychotickým onemocněním a poruchám nálady a v některých případech byl hlášen časně po zahájení nebo změně antipsychotické léčby, včetně léčby aripiprazolem (viz bod 4.8). Antipsychotická léčba má být provázena důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů.

Kardiovaskulární onemocnění

Aripiprazol se má užívat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu nebo ischemická choroba srdeční v anamnéze, srdeční selhání nebo abnormality převodu), cerebrovaskulárním onemocněním, stavy, které by mohly pacienty predisponovat k hypotenzii (dehydratace, hypovolémie a léčba 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, musí být zjištěny všechny možné rizikové faktory pro VTE před a během léčby aripiprazolem a musí být provedena preventivní opatření.

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích s aripiprazolem byla incidence prodloužení intervalu QT srovnatelná s placebem. Aripiprazol má být používán s opatrností u pacientů s prodloužením QT v rodinné anamnéze (viz bod 4.8).

Tardivní dyskineze

V jednorozhodných nebo kratších klinických studiích byly hlášeny méně často případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem. Pokud se u pacienta užívajícího aripiprazol známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby (viz bod 4.8). Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušování léčby.

Další extrapyramidové příznaky

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

Maligní neuroleptický syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků související s antipsychotiky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexíí, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy instability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profuzní pocení a srdeční arytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Avšak byly hlášeny i případy, kdy zvýšení kreatinfosfokinázy a rhabdomyolýza nebyly nutně v souvislosti s NMS. Objeví-li se u pacienta známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání všech antipsychotik, včetně aripiprazolu, musí být přerušeno.

Záchvaty

V klinických studiích byly méně často hlášeny případy epileptických záchvatů v průběhu léčby aripiprazolem. Proto se u pacientů, kteří mají záchvatovitě onemocnění v anamnéze nebo mají stavy provázené záchvaty, vyžaduje užití aripiprazolu opatrnost (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychotickými příznaky spojenými s demencí

Zvýšená mortalita

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s aripiprazolem (n = 938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 56 až 99 let) u starších pacientů s psychotickými příznaky spojenými s Alzheimerovou chorobou 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. Ačkoli příčiny úmrtí byly různé, zdá se, že většina úmrtí byla buď kardiovaskulární (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekční (např. pneumonie) povahy (viz bod 4.8).

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

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

Aripiprazol není indikován k léčbě pacientů s psychózou spojenou s demencí.

Hyperglykémie a diabetes mellitus

U pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně aripiprazolu, byla zaznamenána hyperglykémie, v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou, hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím. 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) nebo v abnormálních glykemických laboratorních hodnotách ve srovnání s placebem. Přesné odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií u pacientů léčených aripiprazolem a jinými atypickými antipsychotiky nejsou dostupné. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotiky včetně aripiprazolu by měli být sledováni kvůli známkám a příznakům hyperglykémie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetes mellitus nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus mají být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukózové tolerance (viz bod 4.8).

Hypersenzitivita

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

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení tělesné hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení tělesné hmotnosti, a nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících aripiprazol zaznamenáno zvýšení tělesné hmotnosti. Pokud k němu dojde, je obvykle spojeno s významnými rizikovými faktory, jako jsou diabetes, onemocnění štítné žlázy nebo adenom hypofýzy v anamnéze. V klinických studiích nebylo prokázáno, že aripiprazol způsobuje klinicky významné zvýšení hmotnosti u dospělých (viz bod 5.1). V klinických studiích u dospívajících pacientů s bipolární mánií se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst tělesné hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mánii monitorovat. Pokud je nárůst tělesné hmotnosti klinicky významný, je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.8).

Dysfagie

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

Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

Pacienti mohou při užívání aripiprazolu pociťovat větší nutkání, zejména k hazardnímu hraní, a neschopnost tato nutkání kontrolovat. Jiná hlášená nutkání zahrnují: zvýšená sexuální nutkání, nutkavé nakupování, záchvatovité nebo kompulzivní přejídání a jiné impulzivní a kompulzivní chování. Je důležité, aby se osoby, které lék předepisují, konkrétně zeptaly pacientů nebo jejich pečovateli na rozvoj nových nebo zesílení stávajících nutkání v oblasti hráčství, sexuálních nutkání, kompulzivního nakupování, záchvatovitého nebo kompulzivního přejídání nebo jiných nutkání během léčby aripiprazolem. Je třeba mít na paměti, že příznaky poruch kontroly impulzivního chování mohou být spojeny se základním onemocněním; v některých případech však bylo hlášeno, že nutkání ustala, když byla dávka snížena nebo když byl lék vysazen. Pokud nejsou poruchy kontroly impulzivního chování rozpoznány, mohou vést k újmě u pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta při užívání aripiprazolu rozvinou taková nutkání, zvažte snížení dávky nebo vysazení léku (viz bod 4.8).

Aspartam

ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech obsahují aspartam. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Laktóza

ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

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

Pacienti s komorbiditou poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)

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

Pády

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenzivních léčivých přípravků kvůli svému antagonismu k α_1 -adrenergním receptorům.

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

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

Možnost ovlivnění aripiprazolu jinými léčivými přípravky

H₂ antagonist a famotidin, blokátor tvorby žaludeční kyseliny, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu, ale tento účinek není považován za klinicky relevantní. Aripiprazol je metabolizován více způsoby pomocí enzymů CYP2D6 a CYP3A4, ale nikoli pomocí enzymů CYP1A. Tudiž 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, dehydroaripiprazolu, byly sníženy o 32 %, resp. o 47 %. Dávka aripiprazolu musí být při současném podávání aripiprazolu s chinidinem snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP2D6, jako jsou fluoxetin a paroxetin, mají podobný účinek, a tudíž se musí použít podobné snížení dávkování.

Ketokonazol a jiné typy CYP3A4 inhibitorů

V klinické studii u zdravých osob zvýšil silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC a C_{max} aripiprazolu o 63 %, resp. o 37 %. Hodnoty AUC a C_{max} dehydroaripiprazolu se zvýšily o 77 %, resp. o 43 %. Současné užití silných inhibitorů CYP3A4 u osob s pomalým metabolismem CYP2D6 může vyústit ve vyšší plazmatické koncentrace aripiprazolu ve srovnání s osobami, které mají rychlý metabolismus CYP2D6. Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných CYP3A4 inhibitorů s aripiprazolem, možný přínos pro pacienta musí převážit možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a aripiprazolu musí být dávka aripiprazolu 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 se musí použít podobné snížení dávkování (viz bod 4.2). Po vysazení inhibitorů CYP2D6 nebo CYP3A4 se musí dávka aripiprazolu zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie. Při souběžném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem) nebo CYP2D6 (např. escitalopram) s aripiprazolem může dojít k mírnému zvýšení koncentrací aripiprazolu v plazmě.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Při souběžném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a perorálně podávaného aripiprazolu pacientům se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro aripiprazol o 68 %, resp. 73 % nižší ve srovnání s podáváním aripiprazolu (30 mg) samotného. Obdobně byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro dehydroaripiprazol po podání karbamazepinu o 69 %, resp. 71 % nižší než ty, které byly nalezeny po léčbě samotným aripiprazolem. Je-li aripiprazol podáván souběžně s karbamazepinem, dávka aripiprazolu musí být dvojnásobná. Při souběžném podávání aripiprazolu a jiných induktorů CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka tečkovaná) lze očekávat podobné účinky, a proto by mělo být provázeno podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 musí být dávka aripiprazolu snížena na doporučenou dávku.

Valproát a lithium

Byl-li současně s aripiprazolem podáván valproát nebo lithium, k žádným signifikantním změnám koncentrací aripiprazolu nedošlo, a proto není nutná žádná úprava dávky, když se s aripiprazolem zároveň podává valproát nebo lithium.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků aripiprazolem

V klinických studiích, neměl aripiprazol v denní dávce 10 mg/den až 30 mg/den signifikantní vliv na metabolismus substrátů CYP2D6 (poměr dextromethorfan/3-methoxymorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) a CYP3A4 (dextromethorfan). Navíc aripiprazol a dehydroaripiprazol *in vitro* neprokázal schopnost ovlivnit metabolismus 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.

Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících aripiprazol byly hlášeny případy serotoninového syndromu; případné známky a příznaky tohoto stavu se mohou vyskytnout zejména při souběžném podávání léčivých přípravků se serotonergními účinky, jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu / inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SSRI/SNRI), nebo léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují koncentrace aripiprazolu (viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie s aripiprazolem u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám musí být doporučeno, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo otěhotnět v průběhu léčby aripiprazolem zamýšlejí. Vzhledem k nedostatečným informacím o bezpečnosti u člověka a obavám vyvolaným reprodukčními studiemi na zvířatech se tento lék nesmí během těhotenství užívat, aniž by očekávaný přínos jasně ospravedlnil potenciální riziko pro plod.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni antipsychotikům (včetně aripiprazolu), existuje riziko výskytu nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Novorozenci proto mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Kojení

Aripiprazol/metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu aripiprazolem.

Fertilita

Na základě údajů ze studií reprodukční toxicity aripiprazol nenarušil fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aripiprazol má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje kvůli potenciálním účinkům na nervový systém a zrak, jako je sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění, diplopie (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky akatizie a nauzea, z nichž každý se vyskytl u více než 3 % pacientů léčených perorálním aripiprazolem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Frekvenci nežádoucích účinků hlášených během postmarketingového používání nelze určit, protože se odvozuje od spontánních hlášení. V důsledku toho je frekvence těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako „není známo“.

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, zduřelý jazyk, otok jazyk, edém obličeje, svědění alergického původu nebo kopřivka)
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinemie Snížená hladina prolaktinu v krvi	Hyperosmolární diabetické kóma Diabetická ketoacidóza
Poruchy metabolismu a výživy	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatremie Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie Úzkost Neklid	Deprese Hypersexualita	Sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky a dokonaná sebevražda (viz bod 4.4) Patologické hráčství Porucha kontroly impulzů Záchvatovité přejídání Kompulzivní nakupování Poriománie Agrese Agitovanost Nervozita

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy nervového systému	Akatizie Extrapyramidová porucha Tremor Bolest hlavy Sedace Somnolence Závrať	Tardivní dyskineze Dystonie Syndrom neklidných nohou	Maligní neuroleptický syndrom Grand mal záchvat Serotoninový syndrom Porucha řeči
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Diplopie Fotofobie	Okulogyrická krize
Srdeční poruchy		Tachykardie	Nevysvětlitelné náhlé úmrtí Torsade de pointes Komorová arytmie Srdeční zástava Bradykardie
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze	Venózní tromboembolie (včetně plicní embolie a hluboká žilní trombóza) Hypertenze Synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytání	Pneumonie aspirační Laryngospasmus Orofaryngeální spasmus
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Dyspepsie Nauzea Hypersekrece slin Zvracení		Pankreatitida Dysfagie Průjem Břišní diskomfort Žaludeční diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest			Selhání jater Hepatitida Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka Fotosenzitivní reakce Alopecie Hyperhidróza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Rhabdomyolýza Myalgie Ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest			Močová inkontinence Močová retence
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím			Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Priapismus

	Časté	Méně časté	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava		Porucha termoregulace (tj. hypotermie, pyrexie) Bolest na hrudi Periferní otok
Vyšetření			Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza Proloužení QT Zvýšená glykemie Zvýšený glykovaný hemoglobin Kolísání hladiny glukózy v krvi Zvýšená kreatinfosfokináza

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dospělí

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

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

Akatizie

V placebem kontrolované studii byl výskyt akatizie 12,1 % u pacientů s bipolární poruchou léčených aripiprazolem a 3,2 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů se schizofrenií léčených aripiprazolem byla incidence akatizie 6,2 % a 3,0 % u pacientů se schizofrenií užívajících placebo.

Dystonie

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

Prolaktin

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

Laboratorní parametry

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.

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších

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

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

Bezpečnostní profil dlouhodobého, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného hodnocení byl také podobný s výjimkou následujících reakcí, které byly hlášeny častěji než u pediatrických pacientů užívajících placebo: snížení hmotnosti, zvýšení hladiny inzulínu v krvi, arytmie a leukopenie byly hlášeny jako časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

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

Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) bolest v horní části břicha, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby a dyskineze.

Následující nežádoucí účinky byly potenciálně závislé na dávce: extrapyramidová porucha (incidence byly 10 mg: 9,1 %, 30 mg: 28,8 %; placebo: 1,7 %) a akatizie (incidence byly 10 mg: 12,1 %, 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

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

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

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

Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

U pacientů léčených aripiprazolem se může vyskytnout patologické hráčství, hypersexualita, kompulzivní

nakupování a záchvatovité nebo kompulzivní přejídání (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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, zvýšený krevní tlak, somnolenci, tachykardii, nauzeu, zvracení a průjem. Kromě toho bylo hlášeno náhodné předávkování samotným aripiprazolem (do hodnoty 195 mg) u dětí bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky závažné hlášené příznaky zahrnovaly somnolenci, přechodnou ztrátu vědomí a extrapyramidové symptomy.

Léčba předávkování

Léčba předávkování se má zaměřit na podpůrnou terapii zajišťující dostatečně průchodné dýchací cesty, oxygenaci a ventilaci, a na léčbu příznaků. Je nutno zvážit možnost působení dalších léčivých přípravků. Ihned se tudíž musí začít s kardiovaskulárním monitorováním včetně průběžného monitoringu EKG k odhalení možných arytmií. Po jakémkoli potvrzeném předávkování nebo při podezření na něj má lékařský dohled a sledování trvat až do pacientova zotavení.

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

Hemodialýza

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX12

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie a bipolární poruchy I je zprostředkována prostřednictvím kombinace částečného agonizmu dopaminových D_2 a serotoninových $5-HT_{1A}$ receptorů a antagonizmu serotoninových $5-HT_{2A}$ receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a dopaminergní hypoaktivity agonistické vlastnosti. Aripiprazol *in vitro* vykazoval vysokou vazební afinitu k dopaminovým D_2 a D_3 , serotoninovým $5-HT_{1A}$ a $5-HT_{2A}$ receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D_4 , serotoninovým $5-HT_{2C}$ a $5-HT_7$, alfa-1 adrenergním a histaminovým H_1 receptorům. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazební afinitu k místu

zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k receptorům muskarinovým. Některé z dalších klinických účinků aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, nežli jsou subtypy dopaminových a serotoninových receptorů.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg podávané jednou denně zdravým jedincům po dobu 2 týdnů vyvolaly na dávce závislou redukci vazby ¹¹C-raklopridu, ligandu receptoru D₂/D₃, v nc. caudatus a putamen, zjištěnou pozitronovou emisní tomografií.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí

Schizofrenie

Ve třech krátkodobých (4 až 6 týdnů), placebem kontrolovaných studiích, do kterých bylo zahrnuto 1 228 dospělých pacientů se schizofrenií vykazujících pozitivní nebo negativní příznaky, bylo s aripiprazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

U dospělých pacientů, kteří reagovali na iniciační léčbu, aripiprazol při pokračující léčbě účinně udržuje klinické zlepšení. V haloperidolem kontrolované klinické studii byl podíl reagujících pacientů zachovávajících si citlivost k léčivému přípravku po dobu 52 týdnů podobný v obou skupinách (aripiprazol 77 % a haloperidol 73 %). Po ukončení byl signifikantně vyšší u pacientů na aripiprazolu (43 %) než u haloperidolu (30 %). Jako sekundární cílový parametr bylo užito aktuálního skóre na hodnotící škále, včetně PANSS a stupnicí Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese (MADRS), ukazující signifikantní zlepšení oproti haloperidolu.

V 26týdenní placebem kontrolované studii u dospělých stabilizovaných pacientů s chronickou schizofrenií aripiprazol podstatně více snižoval počet relapsů, a to o 34 % ve skupině s aripiprazolem a 57 % u placeba.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Klinické studie aripiprazolu neprokázaly, že by vyvolával klinicky významný nárůst tělesné hmotnosti. V 26týdenní, dvojité zaslepené, mezinárodní klinické studii schizofrenie kontrolované olanzapinem, která zahrnovala 314 dospělých pacientů, ve které byl primárním cílovým parametrem nárůst tělesné hmotnosti, mělo nejméně 7% nárůst tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty (tj. nárůst nejméně 5,6 kg při výchozí hmotnosti ~80,5 kg) signifikantně méně pacientů na aripiprazolu (n = 18, nebo 13 % vyhodnotitelných pacientů) ve srovnání s olanzapinem (n = 45, nebo 33 % vyhodnotitelných pacientů).

Lipidové parametry

V souhrnné analýze lipidových parametrů v placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých aripiprazol neprokázal, že by vyvolával klinicky významné změny v hladinách celkového cholesterolu, triglyceridů, vysokodenzitního lipoproteinu (HDL) a nízkodenzitního lipoproteinu (LDL).

Prolaktin

Hladiny prolaktinu byly vyhodnocovány ve všech klinických studiích s aripiprazolem při všech dávkách (n = 28,242). Výskyt hyperprolaktinémie nebo zvýšení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripiprazolem (0,3 %) byl podobný jako u placeba (0,2 %). U pacientů léčených aripiprazolem byl střední čas do výskytu 42 dnů a střední doba trvání 34 dnů.

Výskyt hypoprolaktinémie nebo snížení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripiprazolem byl 0,4 % ve srovnání s 0,02 % u pacientů léčených placebem. U pacientů léčených aripiprazolem byl střední čas do výskytu 30 dnů a střední doba trvání 194 dnů.

Manické epizody u bipolární poruchy I

Ve dvou 3týdenních, placebem kontrolovaných monoterapeutických studiích s flexibilním dávkováním, které zahrnovaly pacienty s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, 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 placebo.

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

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

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

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Youngova škála mánie (YMRS) a MADRS s celkovým skóre ≤ 12) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo v rámci sekundární analýzy výsledku měřenou pomocí klinické škály celkového dojmu – verze pro bipolární poruchu CGI-BP Závažnosti onemocnění (SOI; mánie). V této studii byli pacienti zkoušejícím zařazeni do léčby buď lithiem v otevřené studii, nebo valproátem v monoterapii, aby byla stanovena 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. V randomizované fázi byly posouzeny 4 podskupiny, a to: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát. Podle Kaplan-Meiera míra rekurence ku jakékoli 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 dospívajících pacientů se schizofrenií (13 až 17 let) s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem. V subanalýze dospívajících pacientů ve věku mezi 15 až 17 lety, představujících 74 % z celkové zařazené populace, bylo během 26týdenního otevřeného pokračování studie pozorováno zachování účinku.

V randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení v délce 60 až 89 týdnů s

dospívajícími subjekty se schizofrenií (n = 146; věk 13-17 let) byl statisticky významný rozdíl ve výskytu recidivy psychotických příznaků mezi skupinami užívajícími aripiprazol (19,39 %) a placebo (37,50 %). Bodový odhad poměru rizik (HR) byl 0,461 (95% interval spolehlivosti, 0,242 až 0,879) v celé populaci. V analýzách podskupin byl bodový odhad HR 0,495 u subjektů ve věku 13 až 14 let ve srovnání s 0,454 u subjektů ve věku 15 až 17 let. Nicméně odhad poměru rizik (HR) pro mladší skupinu (13-14 let) nebyl přesný, jelikož odrážel menší počet subjektů v dané skupině (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12) a interval spolehlivosti pro tento odhad (v rozsahu od 0,151 do 1,628) neumožnil učinit závěry ohledně přítomnosti léčebného účinku. Naproti tomu 95% interval spolehlivosti pro HR ve starší podskupině (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) byl 0,242 až 0,879, a proto mohl být stanoven léčebný účinek u starších pacientů.

Manické epizody u bipolární poruchy u dětí a dospívajících

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

Prokázala se superiorita aripiprazolu ve srovnání s placebem ve změně celkového YMRS skóre mezi zahájením studie a 4., resp. 12. týdnem. V později provedené analýze bylo zlepšení v porovnání s placebem výraznější u pacientů s komorbiditou ADHD než u pacientů bez ní, kde se neprojevil žádný rozdíl ve srovnání s placebem. Prevence recidiv nebyla hodnocena.

K nejčastějším nežádoucím účinkům vyžadujícím neodkladnou léčbu patřily u pacientů s dávkou 30 mg extrapyramidová porucha (28,3 %), somnolence (27,3 %), bolest hlavy (23,2 %) a nauzea (14,1 %). Průměrný nárůst tělesné hmotnosti po 30 týdnech léčby byl 2,9 kg ve srovnání s 0,98 kg u pacientů léčených placebem.

Podrážděnost spojená s autistickou poruchou u dětských pacientů (viz bod 4.2)

Aripiprazol byl hodnocen u pacientů ve věku od 6 do 17 let ve dvou 8týdenních, placebem kontrolovaných studiích [jedna s proměnlivou dávkou (2 mg/den až 15 mg/den) a druhá s fixní dávkou (5 mg/den, 10 mg/den 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 tělesné hmotnosti a změny v prolaktinových hladinách. Délka dlouhodobé bezpečnostní studie byla omezena na 52 týdnů. Souhrnně byla ve studiích s aripiprazolem pozorovaná incidence nízkých hladin sérového prolaktinu u děvčat (< 3 ng/ml) 27/46 (58,7 %) a u chlapců (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). V placebem kontrolovaných studiích byl průměrný přírůstek tělesné hmotnosti 0,4 kg u placeba a 1,6 kg u aripiprazolu.

Aripiprazol byl rovněž hodnocen v dlouhodobé udržovací studii kontrolované placebem. Po stabilizační fázi na aripiprazolu (2 mg/den až 15 mg/den) v délce 13 až 26 týdnů byli pacienti se stabilní odpovědí buď dále udržováni na aripiprazolu nebo převedeni na placebo po dobu dalších 16 týdnů. Míra relapsu podle Kaplana-Meiera činila v 16. týdnu 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek tělesné hmotnosti během stabilizační fáze (až 26 týdnů) při užívání aripiprazolu byl 3,2 kg a další průměrný přírůstek ve výši 2,2 kg (ve srovnání s 0,6 kg u placeba) byl pozorován ve druhé fázi (16 týdnů) studie. Extrapyramidové příznaky byly hlášeny hlavně během stabilizační fáze u 17 % pacientů, přičemž výskyt tremoru dosahoval 6,5 %.

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

Účinnost aripiprazolu byla studována u pediatrických subjektů s Touretteovým syndromem (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii s použitím designu léčebné skupiny užívající fixní dávku podle tělesné hmotnosti v rozsahu 5 mg/den až 20 mg/den a při startovací dávce 2 mg. Pacienti byli ve věku 7 až 17 let a jejich průměrné celkové skóre tiků na Yaleské globální škále závažnosti tiků (TTS-YGTSS) ve výchozím stavu bylo 30. U aripiprazolu bylo prokázáno zlepšení 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 až 18 let a jejich průměrné skóre v TTS-YGTSS ve výchozím stavu bylo 29. U skupiny užívající aripiprazol bylo prokázáno zlepšení změny v TTS-YGTSS mezi výchozím stavem a 10. týdnem 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 (viz 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 až 5 hodin po podání. Aripiprazol podléhá minimálnímu presystémovému metabolismu. Absolutní biologická dostupnost perorální lékové formy v podobě tablet je 87 %. Jídlo s vysokým obsahem tuku nemá žádný vliv na farmakokinetiku aripiprazolu.

Distribuce

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

Biotransformace

Aripiprazol se významně metabolizuje v játrech převážně třemi biotransformačními cestami: dehydrogenací, hydroxylací a N-dealkylací. Na základě studií *in vitro* jsou za dehydrogenaci a hydroxylaci aripiprazolu zodpovědné enzymy CYP3A4 a CYP2D6, zatímco N-dealkylace je katalyzována pomocí CYP3A4. Aripiprazol představuje v systémovém oběhu převládající podíl. Aktivní metabolit dehydroaripiprazol představuje při rovnovážném stavu kolem 40 % AUC aripiprazolu v plazmě.

Eliminace

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

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

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně označeného [¹⁴C] aripiprazolu 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.

Pediatrická populace

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými jedinci, ani nebyl zjištěn žádný vliv věku v populační farmakokinetické analýze schizofrenních pacientů.

Pohlaví

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

Kouření

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

Rasa

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

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu a dehydroaripiprazolu byly u pacientů s těžkým onemocněním ledvin podobné jako u mladých zdravých jedinců.

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Toxikologicky signifikantní účinky byly pozorovány pouze po dávkách nebo expozicích dostatečně převyšujících maximální dávky nebo expozici u člověka, což ukazuje, že účinky jsou omezené nebo nemají význam při klinickém použití. Zahrnují: adrenokortikální toxicitu závislou na dávce (nahromadění pigmentu lipofuscinu a/nebo ztráta parenchymatózních buněk) u potkanů po 104 týdnech při dávce 20 mg/kg/den až 60 mg/kg/den (3 až 10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka) a zvýšený výskyt adrenokortikálních karcinomů a kombinovaných adrenokortikálních adenomů/karcinomů u samic potkanů při dávce 60 mg/kg/den

(10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka). Nejvyšší nekancerogenní expozice u samic potkanů byla 7krát vyšší než expozice u člověka doporučenou dávkou.

Dalším nálezem byla cholelithiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 mg/kg/den až 125 mg/kg/den (1 až 3násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené klinické dávce nebo 16 až 81násobek maximální doporučené dávky u člověka stanovené v mg/m²). Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. Ve studiích reprodukční 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 z AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné, než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximální doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Křemičitan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelosy
Krospovidon
Oxid křemičitý
Xylitol
Mikrokrytalická celulóza
Aspartam (E 951)
Draselná sůl acesulfamu
Vanilkové aroma (včetně vanilinu, ethylvanilinu a laktózy)
Kyselina vinná
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech
Červený oxid železitý (E 172)

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech
Žlutý oxid železitý (E 172)

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech
Červený oxid železitý (E 172)

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 × 1, 28 × 1, 49 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 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 aripiprazolum 1 mg.

Pomocné látky se známým účinkem (v 1 ml)

200 mg fruktózy, 400 mg sacharózy, 1,8 mg metylparabenu (E 218), 0,2 mg propylparabenu (E 216)

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 nové manické epizody u dospělých, u kterých se již převážně manické epizody vyskytly a reagovaly na léčbu aripiprazolem (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 mg/den nebo 15 mg/den (např. 10 ml nebo 15 ml roztoku/den) s udržovací dávkou 15 mg/den, podávaná v dávkovacím schématu jednou denně bez ohledu na jídlo. ABILIFY je účinný v rozmezí 10 mg/den až 30 mg/den (např. 10 ml až 30 ml roztoku/den). Zvýšená účinnost dávek vyšších než denní dávka 15 mg nebyla prokázána, ačkoli pro jednotlivé pacienty mohou být prospěšné vyšší dávky. Maximální denní dávka nesmá 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 nemá překročit 30 mg.

Prevence recidivy manických epizod u bipolární poruchy I: při prevenci recidivy manických epizod

u pacientů, kteří již užívali aripiprazol v monoterapii nebo kombinované terapii, léčba pokračuje ve stejné dávce. Úprava denní dávky včetně jejího snížení má být zvážena na základě klinického stavu.

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších: doporučená dávka přípravku ABILIFY je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena dávkou 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 musí být podáváno v 5mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1). ABILIFY je účinný v dávkovacím rozpětí 10 mg/den až 30 mg/den. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal, ačkoli jednotliví pacienti mohou mít z vyšší dávky prospěch. Užívání přípravku 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 má být zahájena dávkou 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 musí 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 tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Dávky vyšší než 10 mg denně tedy musí 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 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 uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí.

Tiky související s Touretteovým syndromem: bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY u dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování.

Starší osoby

Bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY v léčbě schizofrenie nebo manických epizod u bipolární poruchy I u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena. Vzhledem k větší citlivosti této populace 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 aripiprazolom kuřáci nevyžadují úpravu dávkování (viz bod 4.5).

Úprava dávky z důvodu interakcí

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

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

Způsob podání

Přípravek ABILIFY je určen k perorálnímu podání.

Tablety dispergovatelné v ústech nebo perorální roztok lze použít jako alternativu k tabletám přípravku ABILIFY u pacientů, kteří mají problémy s polykáním tablet přípravku ABILIFY (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zlepšení klinického stavu pacienta se v průběhu antipsychotické léčby může objevit po několika dnech až týdnech. Pacienti mají být pečlivě sledováni po celou dobu tohoto období.

Sebevražedné sklony

Výskyt sebevražedného chování je vlastní psychotickým onemocněním a poruchám nálady a v některých případech byl hlášen časně po zahájení nebo změně antipsychotické léčby, včetně léčby aripiprazolem (viz bod 4.8). Antipsychotická léčba má být provázena důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů.

Kardiovaskulární onemocnění

Aripiprazol se má užívat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu nebo ischemická choroba srdeční v anamnéze, srdeční selhání nebo abnormality převodu), cerebrovaskulárním onemocněním, stavy, které by mohly pacienty predisponovat k hypotenzii (dehydratace, hypovolémie a léčba antihypertenzivy) nebo s hypertenzí včetně akcelerované nebo maligní. Při užívání antipsychotických léků byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (VTE). Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často projevují získané rizikové faktory pro VTE, musí být zjištěny všechny možné rizikové faktory pro VTE před a během léčby aripiprazolem a musí být provedena preventivní opatření.

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích s aripiprazolem byla incidence prodloužení intervalu QT srovnatelná s placebem. Aripiprazol má být používán s opatrností u pacientů s prodloužením QT v rodinné anamnéze (viz bod 4.8).

Tardivní dyskineze

V jednoročních nebo kratších klinických studiích byly hlášeny méně často případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem. Pokud se u pacienta užívajícího aripiprazol známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby (viz bod 4.8). Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušení léčby.

Další extrapyramidové příznaky

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

Maligní neuroleptický syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků související s antipsychotiky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexii, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy instability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profuzní pocení a srdeční arytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Avšak byly hlášeny i případy, kdy zvýšení kreatinfosfokinázy a rhabdomyolýza nebyly nutně v souvislosti s NMS. Objeví-li se u pacienta známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání všech antipsychotik, včetně aripiprazolu, musí být přerušeno.

Záchvaty

V klinických studiích byly méně často hlášeny případy epileptických záchvatů v průběhu léčby aripiprazolem. Proto se u pacientů, kteří mají záchvatovité onemocnění v anamnéze nebo mají stavy provázené záchvaty, vyžaduje užití aripiprazolu opatrnost (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychotickými příznaky spojenými s demencí

Zvýšená mortalita

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s aripiprazolem (n = 938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 56 až 99 let) u starších pacientů s psychotickými příznaky spojenými s Alzheimerovou chorobou 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. Ačkoli příčiny úmrtí byly různé, zdá se, že většina úmrtí byla buď kardiovaskulární (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekční (např. pneumonie) povahy (viz bod 4.8).

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

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

Aripiprazol není indikován k léčbě pacientů s psychózou spojenou s demencí.

Hyperglykémie a diabetes mellitus

U pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně aripiprazolu, byla zaznamenána hyperglykémie,

v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou, hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím. 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) nebo v abnormálních glykemických laboratorních hodnotách ve srovnání s placebem. Přesné odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykemií u pacientů léčených aripiprazolem a jinými atypickými antipsychotiky nejsou dostupné. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotiky včetně aripiprazolu by měli být sledováni kvůli známám a příznakům hyperglykémie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetes mellitus nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus mají být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukózové tolerance (viz bod 4.8).

Hypersenzitivita

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

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení tělesné hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení tělesné hmotnosti, a nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících aripiprazol zaznamenáno zvýšení tělesné hmotnosti. Pokud k němu dojde, je obvykle spojeno s významnými rizikovými faktory, jako jsou diabetes, onemocnění štítné žlázy nebo adenom hypofýzy v anamnéze. V klinických studiích nebylo prokázáno, že aripiprazol způsobuje klinicky významné zvýšení hmotnosti u dospělých (viz bod 5.1). V klinických studiích u dospívajících pacientů s bipolární mánii se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst tělesné hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mánii monitorovat. Pokud je nárůst tělesné hmotnosti klinicky významný, je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.8).

Dysfagie

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

Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

Pacienti mohou při užívání aripiprazolu pociťovat větší nutkání, zejména k hazardnímu hraní, a neschopnost tato nutkání kontrolovat. Jiná hlášená nutkání zahrnují: zvýšená sexuální nutkání, nutkavé nakupování, záchvatovité nebo kompulzivní přejídání a jiné impulzivní a kompulzivní chování. Je důležité, aby se osoby, které lék předepisují, konkrétně zeptaly pacientů nebo jejich pečovateli na rozvoj nových nebo zesílení stávajících nutkání v oblasti hráčství, sexuálních nutkání, kompulzivního nakupování, záchvatovitého nebo kompulzivního přejídání nebo jiných nutkání během léčby aripiprazolem. Je třeba mít na paměti, že příznaky poruch kontroly impulzivního chování mohou být spojeny se základním onemocněním; v některých případech však bylo hlášeno, že nutkání ustala, když byla dávka snížena nebo když byl lék vysazen. Pokud nejsou poruchy kontroly impulzivního chování rozpoznány, mohou vést k újmě u pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta při užívání aripiprazolu rozvinou taková nutkání, zvažte snížení dávky nebo vysazení léku (viz bod 4.8).

Fruktóza

Perorální roztok obsahuje fruktózu. Fruktóza může poškodit zuby. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy nemají užívat tento léčivý přípravek.

Sacharóza

Perorální roztok obsahuje sacharózu. Sacharóza může být škodlivá pro zuby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázové deficienci nemají tento přípravek užívat.

Parabeny

Perorální roztok obsahuje methylparaben a propylparaben. Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Sodík

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

Pacienti s komorbiditou poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)

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

Pády

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenzivních léčivých přípravků kvůli svému antagonismu k α_1 -adrenergickým receptorům.

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

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

Možnost ovlivnění aripiprazolu jinými léčivými přípravky

H₂ antagonist a famotidin, blokátor tvorby žaludeční kyseliny, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu, ale tento účinek není považován za klinicky relevantní. Aripiprazol je metabolizován více způsoby pomocí enzymů CYP2D6 a CYP3A4, ale nikoli pomocí enzymů CYP1A. Tudiž 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, dehydroaripiprazolu, byly sníženy o 32 %, resp. o 47 %. Dávka aripiprazolu musí být při současném podávání aripiprazolu s chinidinem snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP2D6, jako jsou fluoxetin a paroxetin, mají podobný účinek, a tudíž se musí

použít podobné snížení dávkování.

Ketokonazol a jiné typy CYP3A4 inhibitorů

V klinické studii u zdravých osob zvýšil silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC a C_{max} aripiprazolu o 63 %, resp. o 37 %. Hodnoty AUC a C_{max} dehydroaripiprazolu se zvýšily o 77 %, resp. o 43 %. Současné užití silných inhibitorů CYP3A4 u osob s pomalým metabolismem CYP2D6 může vyústit ve vyšší plazmatické koncentrace aripiprazolu ve srovnání s osobami, které mají rychlý metabolismus CYP2D6. Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných CYP3A4 inhibitorů s aripiprazolem, možný přínos pro pacienta musí převážit možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a aripiprazolu musí být dávka aripiprazolu 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 se musí použít podobné snížení dávkování (viz bod 4.2). Po vysazení inhibitorů CYP2D6 nebo CYP3A4 se musí dávka aripiprazolu zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie. Při souběžném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem) nebo CYP2D6 (např. escitalopram) s aripiprazolem může dojít k mírnému zvýšení koncentrací aripiprazolu v plazmě.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Při souběžném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a perorálně podávaného aripiprazolu pacientům se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro aripiprazol o 68 %, resp. 73 % nižší ve srovnání s podáváním aripiprazolu (30 mg) samotného. Obdobně byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro dehydroaripiprazol po podání karbamazepinu o 69 %, resp. 71 % nižší než ty, které byly nalezeny po léčbě samotným aripiprazolem. Je-li aripiprazol podáván souběžně s karbamazepinem, dávka aripiprazolu musí být dvojnásobná. Při souběžném podávání aripiprazolu a jiných induktorů CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka tečkovaná) lze očekávat podobné účinky, a proto by mělo být provázeno podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 musí být dávka aripiprazolu snížena na doporučenou dávku.

Valproát a lithium

Byl-li současně s aripiprazolem podáván valproát nebo lithium, k žádným signifikantním změnám koncentrací aripiprazolu nedošlo, a proto není nutná žádná úprava dávky, když se s aripiprazolem zároveň podává valproát nebo lithium.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků aripiprazolem

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

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

Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících aripiprazol byly hlášeny případy serotoninového syndromu; případné známky a příznaky tohoto stavu se mohou vyskytnout zejména při souběžném podávání léčivých přípravků se serotonergními účinky, jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu / inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SSRI/SNRI), nebo léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují koncentrace aripiprazolu (viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie s aripiprazolem u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám musí být doporučeno, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo otěhotnět v průběhu léčby aripiprazolem zamýšlejí. Vzhledem k nedostatečným informacím o bezpečnosti u člověka a obavám vyvolaným reprodukčními studiemi na zvířatech se tento lék nesmí během těhotenství užívat, aniž by očekávaný přínos jasně ospravedlnil potenciální riziko pro plod.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni antipsychotikům (včetně aripiprazolu), existuje riziko výskytu nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Novorozenci proto mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Kojení

Aripiprazol/metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu aripiprazolem.

Fertilita

Na základě údajů ze studií reprodukční toxicity aripiprazol nenarušil fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aripiprazol má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje kvůli potenciálním účinkům na nervový systém a zrak, jako je sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění, diplopie (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky akatizie a nauzea, z nichž každý se vyskytl u více než 3 % pacientů léčených perorálním aripiprazolem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Frekvenci nežádoucích účinků hlášených během postmarketingového používání nelze určit, protože se odvozuje od spontánních hlášení. V důsledku toho je frekvence těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako „není známo“.

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, zduřelý jazyk, otok jazyk, edém obličeje, svědění alergického původu nebo kopřivka)
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinemie Snížená hladina prolaktinu v krvi	Hyperosmolární diabetické kóma Diabetická ketoacidóza
Poruchy metabolismu a výživy	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatremie Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie Úzkost Neklid	Deprese Hypersexualita	Sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky a dokonaná sebevražda (viz bod 4.4) Patologické hráčství Porucha kontroly impulzů Záchvatovité přejídání Kompulzivní nakupování Poriománie Agrese Agitovanost Nervozita
Poruchy nervového systému	Akatizie Extrapyramidová porucha Tremor Bolest hlavy Sedace Somnolence Závrať	Tardivní dyskineze Dystonie Syndrom neklidných nohou	Maligní neuroleptický syndrom Grand mal záchvat Serotoninový syndrom Porucha řeči
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Diplopie Fotofobie	Okulogyrická krize
Srdeční poruchy		Tachykardie	Nevysvětlitelné náhlé úmrtí Torsade de pointes Komorová arytmie Srdeční zástava Bradykardie
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze	Venózní tromboembolie (včetně plicní embolie a hluboká žilní trombóza) Hypertenze Synkopa

	Časté	Méně časté	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytání	Pneumonie aspirační Laryngospasmus Orofaryngeální spasmus
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Dyspepsie Nauzea Hypersekrece slin Zvracení		Pankreatitida Dysfagie Průjem Břišní diskomfort Žaludeční diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest			Selhání jater Hepatitida Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka Fotosenzitivní reakce Alopecie Hyperhidróza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Rhabdomyolýza Myalgie Ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest			Močová inkontinence Močová retence
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím			Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava		Porucha termoregulace (tj. hypotermie, pyrexie) Bolest na hrudi Periferní otok
Vyšetření			Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená gama-glutamyltransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza Proloužení QT Zvýšená glykemie Zvýšený glykovaný hemoglobin Kolísání hladiny glukózy v krvi Zvýšená kreatinfosfokináza

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dospělí

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

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

Akatizie

V placebem kontrolované studii byl výskyt akatizie 12,1 % u pacientů s bipolární poruchou léčených aripiprazolem a 3,2 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů se schizofrenií léčených aripiprazolem byla incidence akatizie 6,2 % a 3,0 % u pacientů se schizofrenií užívajících placebo.

Dystonie

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

Prolaktin

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

Laboratorní parametry

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.

Pediatrická populace

Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších

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

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

Bezpečnostní profil dlouhodobého, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného hodnocení byl také podobný s výjimkou následujících reakcí, které byly hlášeny častěji než u pediatrických pacientů užívajících placebo: snížení hmotnosti, zvýšení hladiny inzulínu v krvi, arytmie a leukopenie byly hlášeny jako časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

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

Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících 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) bolest v horní části břicha, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby a dyskineze.

Následující nežádoucí účinky byly potenciálně závislé na dávce: extrapyramidová porucha (incidence byly 10 mg: 9,1 %, 30 mg: 28,8 %; placebo: 1,7 %) a akatizie (incidence byly 10 mg: 12,1 %, 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

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

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

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

Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

U pacientů léčených aripiprazolem se může vyskytnout patologické hráčství, hypersexualita, kompulzivní nakupování a záchvatovité nebo kompulzivní přejídání (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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, zvýšený krevní tlak, somnolenci, tachykardii, nauzeu, zvracení a průjem. Kromě toho bylo hlášeno náhodné předávkování samotným aripiprazolem (do hodnoty 195 mg) u dětí bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky závažné hlášené příznaky zahrnovaly somnolenci, přechodnou ztrátu vědomí a extrapyramidové symptomy.

Léčba předávkování

Léčba předávkování se má zaměřit na podpůrnou terapii zajišťující dostatečně průchodné dýchací cesty,

oxygenaci a ventilaci, a na léčbu příznaků. Je nutno zvážit možnost působení dalších léčivých přípravků. Ihned se tudíž musí začít s kardiovaskulárním monitorováním včetně průběžného monitoringu EKG k odhalení možných arytmií. Po jakémkoli potvrzeném předávkování nebo při podezření na něj má lékařský dohled a sledování trvat až do pacientova zotavení.

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

Hemodialýza

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX12

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie a bipolární poruchy I je zprostředkována prostřednictvím kombinace částečného agonizmu dopaminových D_2 a serotoninových $5-HT_{1A}$ receptorů a antagonizmu serotoninových $5-HT_{2A}$ receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a dopaminergní hypoaktivity agonistické vlastnosti. Aripiprazol *in vitro* vykazoval vysokou vazební afinitu k dopaminovým D_2 a D_3 , serotoninovým $5-HT_{1A}$ a $5-HT_{2A}$ receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D_4 , serotoninovým $5-HT_{2C}$ a $5-HT_7$, alfa-1 adrenergním a histaminovým H_1 receptorům. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazební afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k receptorům muskarinovým. Některé z dalších klinických účinků aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, nežli jsou subtypy dopaminových a serotoninových receptorů.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg podávané jednou denně zdravým jedincům po dobu 2 týdnů vyvolaly na dávce závislou redukci vazby ^{11}C -raklopridu, ligandu receptoru D_2/D_3 , v nc. caudatus a putamen, zjištěnou pozitronovou emisní tomografií.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí

Schizofrenie

Ve třech krátkodobých (4 až 6 týdnů), placebem kontrolovaných studiích, do kterých bylo zahrnuto 1 228 dospělých pacientů se schizofrenií vykazujících pozitivní nebo negativní příznaky, bylo s aripiprazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

U dospělých pacientů, kteří reagovali na iniciační léčbu, aripiprazol při pokračující léčbě účinně udržuje klinické zlepšení. V haloperidolem kontrolované klinické studii byl podíl reagujících pacientů zachovávajících si citlivost k léčivému přípravku po dobu 52 týdnů podobný v obou skupinách (aripiprazol 77 % a haloperidol 73 %). Po ukončení byl signifikantně vyšší u pacientů na aripiprazolu (43 %) než u haloperidolu (30 %). Jako sekundární cílový parametr bylo užito aktuálního skóre na hodnotící škále, včetně PANSS a stupnicí Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese

(MADRS), ukazující signifikantní zlepšení oproti haloperidolu.

V 26týdenní placebem kontrolované studii u dospělých stabilizovaných pacientů s chronickou schizofrenií aripiprazol podstatně více snižoval počet relapsů, a to o 34 % ve skupině s aripiprazolem a 57 % u placeba.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Klinické studie aripiprazolu neprokázaly, že by vyvolával klinicky významný nárůst tělesné hmotnosti. V 26týdenní, dvojitě zaslepené, mezinárodní klinické studii schizofrenie kontrolované olanzapinem, která zahrnovala 314 dospělých pacientů, ve které byl primárním cílovým parametrem nárůst tělesné hmotnosti, mělo nejméně 7% nárůst tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty (tj. nárůst nejméně 5,6 kg při výchozí hmotnosti ~80,5 kg) signifikantně méně pacientů na aripiprazolu (n = 18, nebo 13 % vyhodnotitelných pacientů) ve srovnání s olanzapinem (n = 45, nebo 33 % vyhodnotitelných pacientů).

Lipidové parametry

V souhrnné analýze lipidových parametrů v placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých aripiprazol neprokázal, že by vyvolával klinicky významné změny v hladinách celkového cholesterolu, triglyceridů, vysokodenzitního lipoproteinu (HDL) a nízkodenzitního lipoproteinu (LDL).

Prolaktin

Hladiny prolaktinu byly vyhodnocovány ve všech klinických studiích s aripiprazolem při všech dávkách (n = 28,242). Výskyt hyperprolaktinémie nebo zvýšení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripiprazolem (0,3 %) byl podobný jako u placeba (0,2 %). U pacientů léčených aripiprazolem byl střední čas do výskytu 42 dnů a střední doba trvání 34 dnů.

Výskyt hypoprolaktinémie nebo snížení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripiprazolem byl 0,4 % ve srovnání s 0,02 % u pacientů léčených placebem. U pacientů léčených aripiprazolem byl střední čas do výskytu 30 dnů a střední doba trvání 194 dnů.

Manické epizody u bipolární poruchy I

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

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

V 26týdenní, placebem kontrolované studii následované 74týdenní prodlouženou fází u manických pacientů, kteří dosáhli remise při léčbě aripiprazolem během stabilizační fáze před randomizací, vykázal

aripiprazol vyšší účinnost než placebo v prevenci bipolární recidivy, zejména v prevenci recidivy mánie, avšak neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci recidivy deprese.

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Youngova škála mánie (YMRS) a MADRS s celkovým skóre ≤ 12) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo v rámci sekundární analýzy výsledku měřenou pomocí klinické škály celkového dojmu – verze pro bipolární poruchu CGI-BP Závažnosti onemocnění (SOI; mánie). V této studii byli pacienti zkoušejícím zařazeni do léčby buď lithiem v otevřené studii, nebo valproátem v monoterapii, aby byla stanovena 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.

V randomizované fázi byly posouzeny 4 podskupiny, a to: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát. Podle Kaplan-Meiera míra rekurence ku jakékoli 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 dospívajících pacientů se schizofrenií (13 až 17 let) s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem. V subanalýze dospívajících pacientů ve věku mezi 15 až 17 lety, představujících 74 % z celkové zařazené populace, bylo během 26týdenního otevřeného pokračování studie pozorováno zachování účinku.

V randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení v délce 60 až 89 týdnů s dospívajícími subjekty se schizofrenií (n = 146; věk 13-17 let) byl statisticky významný rozdíl ve výskytu recidivy psychotických příznaků mezi skupinami užívajícími aripiprazol (19,39 %) a placebo (37,50 %). Bodový odhad poměru rizik (HR) byl 0,461 (95% interval spolehlivosti, 0,242 až 0,879) v celé populaci. V analýzách podskupin byl bodový odhad HR 0,495 u subjektů ve věku 13 až 14 let ve srovnání s 0,454 u subjektů ve věku 15 až 17 let. Nicméně odhad poměru rizik (HR) pro mladší skupinu (13-14 let) nebyl přesný, jelikož odrážel menší počet subjektů v dané skupině (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12) a interval spolehlivosti pro tento odhad (v rozsahu od 0,151 do 1,628) neumožnil učinit závěry ohledně přítomnosti léčebného účinku. Naproti tomu 95% interval spolehlivosti pro HR ve starší podskupině (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) byl 0,242 až 0,879, a proto mohl být stanoven léčebný účinek u starších pacientů.

Manické epizody u bipolární poruchy u dětí a dospívajících

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

Prokázala se superiorita aripiprazolu ve srovnání s placebem ve změně celkového YMRS skóre mezi zahájením studie a 4., resp. 12. týdnem. V později provedené analýze bylo zlepšení v porovnání s placebem výraznější u pacientů s komorbiditou ADHD než u pacientů bez ní, kde se neprojevil žádný rozdíl ve srovnání s placebem. Prevence recidiv nebyla hodnocena.

K nejčastějším nežádoucím účinkům vyžadujícím neodkladnou léčbu patřily u pacientů s dávkou 30 mg extrapyramidová porucha (28,3 %), somnolence (27,3 %), bolest hlavy (23,2 %) a nauzea (14,1 %). Průměrný nárůst tělesné hmotnosti po 30 týdnech léčby byl 2,9 kg ve srovnání s 0,98 kg u pacientů léčených placebem.

Podrážděnost spojená s autistickou poruchou u dětských pacientů (viz bod 4.2)

Aripiprazol byl hodnocen u pacientů ve věku od 6 do 17 let ve dvou 8týdenních, placebem kontrolovaných studiích [jedna s proměnlivou dávkou (2 mg/den až 15 mg/den) a druhá s fixní dávkou (5 mg/den, 10 mg/den nebo 15 mg/den)] a v jedné 52týdenní otevřené studii. Dávkování v těchto studiích bylo zahájeno dávkou 2 mg/den, po týdně bylo zvýšeno na 5 mg/den a dále zvýšeno o 5 mg/den v týdenních přírůstcích až do dosažení cílové dávky. Více než 75 % pacientů bylo mladších 13 let. Aripiprazol prokázal statisticky lepší účinnost ve srovnání s placebem na podstupnici problematického chování (the Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Nicméně klinická závažnost těchto zjištění nebyla stanovena. Bezpečnostní profil zahrnoval přírůstek tělesné hmotnosti a změny v prolaktinových hladinách. Délka dlouhodobé bezpečnostní studie byla omezena na 52 týdnů. Souhrnně byla ve studiích s aripiprazolem pozorovaná incidence nízkých hladin sérového prolaktinu u děvčat (< 3 ng/ml) 27/46 (58,7 %) a u chlapců (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). V placebem kontrolovaných studiích byl průměrný přírůstek tělesné hmotnosti 0,4 kg u placeba a 1,6 kg u aripiprazolu.

Aripiprazol byl rovněž hodnocen v dlouhodobé udržovací studii kontrolované placebem. Po stabilizační fázi na aripiprazolu (2 mg/den až 15 mg/den) v délce 13 až 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. týdně 35 % u aripiprazolu a 52 % u placeba; poměr rizika relapsu během 16 týdnů (aripiprazol/placebo) byl 0,57 (statisticky nevýznamný rozdíl). Průměrný přírůstek tělesné hmotnosti během stabilizační fáze (až 26 týdnů) při užívání aripiprazolu byl 3,2 kg a další průměrný přírůstek ve výši 2,2 kg (ve srovnání s 0,6 kg u placeba) byl pozorován ve druhé fázi (16 týdnů) studie. Extrapyramidové příznaky byly hlášeny hlavně během stabilizační fáze u 17 % pacientů, přičemž výskyt tremoru dosahoval 6,5 %.

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

Účinnost aripiprazolu byla studována u pediatrických subjektů s Touretteovým syndromem (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii s použitím designu léčebné skupiny užívající fixní dávku podle tělesné hmotnosti v rozsahu 5 mg/den až 20 mg/den a při startovací dávce 2 mg. Pacienti byli ve věku 7 až 17 let a jejich průměrné celkové skóre tiků na Yaleské globální škále závažnosti tiků (TTS-YGTSS) ve výchozím stavu bylo 30. U aripiprazolu bylo prokázáno zlepšení 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 až 18 let a jejich průměrné skóre v TTS-YGTSS ve výchozím stavu bylo 29. U skupiny užívající aripiprazol bylo prokázáno zlepšení změny v TTS-YGTSS mezi výchozím stavem a 10. týdnem 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 (viz 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 až 5 hodin po podání. Aripiprazol podléhá minimálnímu presystémovému metabolismu. Absolutní biologická dostupnost perorální lékové formy v podobě tablet je 87 %. Jídlo s vysokým obsahem tuku nemá žádný vliv na farmakokinetiku aripiprazolu.

Distribuce

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

Biotransformace

Aripiprazol se významně metabolizuje v játrech převážně třemi biotransformačními cestami: dehydrogenací, hydroxylací a N-dealkylací. Na základě studií *in vitro* jsou za dehydrogenaci a hydroxylaci aripiprazolu zodpovědné enzymy CYP3A4 a CYP2D6, zatímco N-dealkylace je katalyzována pomocí CYP3A4. Aripiprazol představuje v systémovém oběhu převládající podíl. Aktivní metabolit dehydroaripiprazol představuje při rovnovážném stavu kolem 40 % AUC aripiprazolu v plazmě.

Eliminace

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

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

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně označeného [¹⁴C] aripiprazolu 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. Ve 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.

Pediatrická populace

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými jedinci, ani

nebyl zjištěn žádný vliv věku v populační farmakokinetické analýze schizofrenních pacientů.

Pohlaví

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

Kouření

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

Rasa

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

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu a dehydroaripiprazolu byly u pacientů s těžkým onemocněním ledvin podobné jako u mladých zdravých jedinců.

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Toxikologicky signifikantní účinky byly pozorovány pouze po dávkách nebo expozicích dostatečně převyšujících maximální dávky nebo expozici u člověka, což ukazuje, že účinky jsou omezené nebo nemají význam při klinickém použití. Zahrnují: adrenokortikální toxicitu závislou na dávce (nahromadění pigmentu lipofuscinu a/nebo ztráta parenchymatózních buněk) u potkanů po 104 týdnech při dávce 20 mg/kg/den až 60 mg/kg/den (3 až 10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka) a zvýšený výskyt adrenokortikálních karcinomů a kombinovaných adrenokortikálních adenomů/karcinomů u samic potkanů při dávce 60 mg/kg/den (10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka). Nejvyšší nekancerogenní expozice u samic potkanů byla 7krát vyšší než expozice u člověka doporučenou dávkou.

Dalším nálezem byla cholelithiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 mg/kg/den až 125 mg/kg/den (1 až 3násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené klinické dávce nebo 16 až 81násobek maximální doporučené dávky u člověka stanovené v mg/m²). Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. Ve studiích reprodukční 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 z AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11 násobné, než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximální doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dinatrium-edetát
Fruktóza
Glycerin
Kyselina mléčná
Metylparaben (E 218)
Propylenglykol
Propylparaben (E 216)
Hydroxid sodný
Sacharosa
Čištěná voda
Pomerančové aroma

6.2 Inkompatibility

Perorální roztok nesmí být před podáním naředěn jinými tekutinami nebo smíchán s jakýmkoli jídlem.

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 ml, 150 ml nebo 480 ml v lahvi.
Balení obsahuje 1 lahev a kalibrovanou odměrku z polypropylenu se stupnicí po 2,5 ml a kalibrovanou dávkovací pipetu kapátko z polyethylenu nízké hustoty se stupnicí po 0,5 ml.

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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/04/276/033 (1 mg/ml, lahev o obsahu 50 ml)
EU/1/04/276/034 (1 mg/ml, lahev o obsahu 150 ml)
EU/1/04/276/035 (1 mg/ml, lahev o obsahu 480 ml)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. června 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 4. 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 aripiprazolum 7,5 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje aripiprazolum 9,75 mg.

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 agitovanosti a poruch chování u dospělých pacientů se schizofrenií anebo s manickými epizodami u bipolární poruchy I, když není vhodná perorální terapie.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka injekčního roztoku ABILIFY je 9,75 mg (1,3 ml), podávána jako jednorázová intramuskulární injekce. Účinné dávkovací rozpětí injekčního roztoku ABILIFY v jedné injekci je 5,25 mg až 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 ABILIFY).

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost injekčního roztoku přípravku ABILIFY u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 17 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování.

Starší osoby

Bezpečnost a účinnost přípravku ABILIFY v léčbě schizofrenie nebo manických epizod u bipolární poruchy I u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena. Vzhledem k větší citlivosti této populace 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 má být dávka aripiprazolu snížena. Když se z kombinované terapie inhibitory CYP3A4 nebo CYP2D6 vysadí, dávka aripiprazolu se má zvýšit (viz bod 4.5).

V případě současného podávání aripiprazolu a silných induktorů CYP3A4 má být dávka aripiprazolu zvýšena. Je-li induktor CYP3A4 z kombinované terapie vyřazen, dávka aripiprazolu má 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 hýžd'ového svalu a vyhnout se tukovým oblastem.

ABILIFY injekční roztok se nesmí podávat intravenózně ani subkutánně.

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 ABILIFY 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 kardiorespirační 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 ABILIFY, 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 ABILIFY 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 mají být pečlivě sledováni po celou dobu tohoto období.

Sebevražedné sklony

Výskyt sebevražedného chování je vlastní psychotickým onemocněním a poruchám nálady a v některých případech byl hlášen časně po zahájení nebo změně antipsychotické léčby, včetně léčby aripiprazolem (viz bod 4.8). Antipsychotická léčba má být provázena důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů.

Kardiovaskulární onemocnění

Aripiprazol se má užívat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu nebo ischemická choroba srdeční v anamnéze, srdeční selhání nebo abnormality převodu), cerebrovaskulárním onemocněním, stavy, které by mohly pacienty predisponovat k hypotenzii (dehydratace, hypovolémie a léčba antihypertenzivy) nebo s hypertenzí včetně akcelerované nebo maligní. Při užívání antipsychotických léků byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (VTE). Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často projevují získané rizikové faktory pro VTE, musí být zjištěny všechny možné rizikové faktory pro VTE před a během léčby aripiprazolem a musí být provedena preventivní opatření (viz bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích léčby pomocí perorálního aripiprazolu byla incidence prodloužení intervalu QT srovnatelná s placebem. Aripiprazol má být používán s opatrností u pacientů s prodloužením QT v rodinné anamnéze (viz bod 4.8).

Tardivní dyskineze

V jednoročních nebo kratších klinických studiích byly hlášeny méně často případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem. Pokud se u pacienta užívajícího aripiprazol známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby (viz bod 4.8). Tyto příznaky se mohou dočasně zhoršit nebo mohou dokonce vzniknout až po přerušování léčby.

Další extrapyramidové příznaky

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

Maligní neuroleptický syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků související s antipsychotiky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexíí, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy instability autonomního nervového

systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profuzní pocení a srdeční arytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Avšak byly hlášeny i případy, kdy zvýšení kreatinfosfokinázy a rhabdomyolýza nebyly nutně v souvislosti s NMS. Objeví-li se u pacienta známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání všech antipsychotik, včetně aripiprazolu, musí být přerušeno.

Záchvaty

V klinických studiích byly méně často hlášeny případy epileptických záchvatů v průběhu léčby aripiprazolem. Proto se u pacientů, kteří mají záchvatovité onemocnění v anamnéze nebo mají stavy provázené záchvaty, vyžaduje užití aripiprazolu opatrnost (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychotickými příznaky spojenými s demencí

Zvýšená mortalita

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s aripiprazolem (n = 938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 56 až 99 let) u starších pacientů s psychotickými příznaky spojenými s Alzheimerovou chorobou 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. Ačkoli příčiny úmrtí byly různé, zdá se, že většina úmrtí byla buď kardiovaskulární (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekční (např. pneumonie) povahy (viz bod 4.8).

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

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

Aripiprazol není indikován k léčbě pacientů s psychózou spojenou s demencí.

Hyperglykémie a diabetes mellitus

U pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně aripiprazolu, byla zaznamenána hyperglykémie, v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou, hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím. 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) nebo v abnormálních glykemických laboratorních hodnotách ve srovnání s placebem. Přesné odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykémií u pacientů léčených aripiprazolem a jinými atypickými antipsychotiky nejsou dostupné. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotiky včetně aripiprazolu by měli být sledováni kvůli známkám a příznakům hyperglykémie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetes mellitus nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus mají být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukózové tolerance (viz bod 4.8).

Hypersenzitivita

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

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení tělesné hmotnosti je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií a bipolární mánii kvůli komorbiditám, užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení tělesné hmotnosti, a nevhodnému životnímu stylu, což může vést k těžkým komplikacím. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů užívajících aripiprazol zaznamenáno zvýšení tělesné hmotnosti. Pokud k němu dojde, je obvykle spojeno s významnými rizikovými faktory, jako jsou diabetes, onemocnění štítné žlázy nebo adenom hypofýzy v anamnéze. V klinických studiích nebylo prokázáno, že aripiprazol způsobuje klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti u dospělých (viz bod 5.1). V klinických studiích u dospívajících pacientů s bipolární mánii se po 4 týdnech léčby aripiprazolem prokázalo zvýšení tělesné hmotnosti. Nárůst tělesné hmotnosti je třeba u dospívajících pacientů s bipolární mánii monitorovat. Pokud je nárůst tělesné hmotnosti klinicky významný, je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.8).

Dysfagie

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

Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

Pacienti mohou při užívání aripiprazolu pociťovat větší nutkání, zejména k hazardnímu hraní, a neschopnost tato nutkání kontrolovat. Jiná hlášená nutkání zahrnují: zvýšená sexuální nutkání, nutkavé nakupování, záchvatovité nebo kompulzivní přejídání a jiné impulzivní a kompulzivní chování. Je důležité, aby se osoby, které lék předepisují, konkrétně zeptaly pacientů nebo jejich pečovateli na rozvoj nových nebo zesílení stávajících nutkání v oblasti hráčství, sexuálních nutkání, kompulzivního nakupování, záchvatovitého nebo kompulzivního přejídání nebo jiných nutkání během léčby aripiprazolem. Je třeba mít na paměti, že příznaky poruch kontroly impulzivního chování mohou být spojeny se základním onemocněním; v některých případech však bylo hlášeno, že nutkání ustala, když byla dávka snížena nebo když byl lék vysazen. Pokud nejsou poruchy kontroly impulzivního chování rozpoznány, mohou vést k újmě u pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta při užívání aripiprazolu rozvinou taková nutkání, zvažte snížení dávky nebo vysazení léku (viz bod 4.8).

Sodík

ABILIFY injekční roztok obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pacienti s komorbiditou poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)

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

Pády

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro injekční roztok přípravku ABILIFY nebyly prováděny žádné studie interakcí. Informace uvedené níže byly převzaty ze studií s perorálně podávaným aripiprazolem.

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenzivních léčivých přípravků kvůli svému antagonismu k α_1 -adrenergním receptorům.

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

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

Možnost ovlivnění injekčního roztoku aripiprazolu jinými léčivými přípravky

Podávání injekčního roztoku lorazepamu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku aripiprazolu při souběžném podávání s injekčním roztokem ABILIFY. 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. Tudiž kuřáci nevyžadují žádnou úpravu dávkování.

Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6

V klinické studii s perorálním aripiprazolem u zdravých **subjects** zvýšil silný inhibitor enzymu CYP2D6 (chinidin) hodnoty AUC aripiprazolu o 107 %, zatímco C_{max} nezměnil. Hodnoty AUC a C_{max} aktivního metabolitu, dehydroaripiprazolu, byly sníženy o 32 %, resp. o 47 %. Dávka aripiprazolu musí být při současném podávání aripiprazolu s chinidinem snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP2D6, jako jsou fluoxetin a paroxetin, mají podobný účinek, a tudíž se musí použít podobné snížení dávkování.

Ketokonazol a jiné typy CYP3A4 inhibitorů

V klinické studii s perorálním aripiprazolem u zdravých subjektů zvýšil silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC a C_{max} aripiprazolu o 63 %, resp. o 37 %. Hodnoty AUC a C_{max} dehydroaripiprazolu se zvýšily o 77 %, resp. o 43 %. Současné užití silných inhibitorů CYP3A4 u osob s pomalým metabolismem CYP2D6 může vyústit ve vyšší plazmatické koncentrace aripiprazolu ve srovnání s osobami, které mají rychlý metabolismus CYP2D6. Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných CYP3A4 inhibitorů s aripiprazolem, možný přínos pro pacienta musí převážit možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a aripiprazolu musí být dávka aripiprazolu 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 se musí použít podobné snížení dávkování (viz bod 4.2). Po vysazení inhibitorů CYP2D6 nebo CYP3A4 se musí dávka aripiprazolu zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie. Při souběžném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem) nebo CYP2D6 (např. escitalopram) s aripiprazolem může dojít k mírnému zvýšení koncentrací aripiprazolu v plazmě.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Při souběžném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a perorálně podávaného aripiprazolu pacientům se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro aripiprazol o 68 %, resp. 73 % nižší ve srovnání s podáváním aripiprazolu (30 mg) samotného. Obdobně byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro dehydroaripiprazol po podání karbamazepinu o 69 %, resp. 71 % nižší než ty, které byly nalezeny po léčbě samotným aripiprazolem. Je-li aripiprazol podáván souběžně s karbamazepinem, dávka aripiprazolu musí být dvojnásobná. Při

souběžném podávání aripiprazolu a jiných induktorů CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka tečkovaná) lze očekávat podobné účinky, a proto by mělo být provázeno podobným zvýšením dávkování. Po vysazení silných induktorů CYP3A4 musí být dávka aripiprazolu snížena na doporučenou dávku.

Valproát a lithium

Byl-li současně s aripiprazolem podáván valproát nebo lithium, k žádným signifikantním změnám koncentrací aripiprazolu nedošlo, a proto není nutná žádná úprava dávky, když se s aripiprazolem zároveň podává valproát nebo lithium.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků aripiprazolem

Souběžné podávání injekčního roztoku ABILIFY s injekčním roztokem lorazepamu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku lorazepamu. 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 neměly perorální dávky aripiprazolu 10 mg/den až 30 mg/den signifikantní vliv na metabolismus substrátů CYP2D6 (poměr dextromethorfan/3-methoxymorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) a CYP3A4 (dextromethorfan). Navíc aripiprazol a dehydroaripiprazol *in vitro* neprokázal schopnost ovlivnit metabolismus zprostředkovaný CYP1A2. Tudíž je nepravděpodobné, že by aripiprazol způsobil klinicky významné lékové interakce léčivých přípravků zprostředkované těmito enzymy.

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

Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících aripiprazol byly hlášeny případy serotoninového syndromu; případné známky a příznaky tohoto stavu se mohou vyskytnout zejména při souběžném podávání léčivých přípravků se serotonergními účinky, jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu / inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SSRI/SNRI), nebo léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují koncentrace aripiprazolu (viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní dobře kontrolované studie s aripiprazolem u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nebyla stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientkám musí být doporučeno, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo otěhotnět v průběhu léčby aripiprazolem zamýšlejí. Vzhledem k nedostatečným informacím o bezpečnosti u člověka a obavám vyvolaným reprodukčními studiemi na zvířatech se tento lék nesmí během těhotenství užívat, aniž by očekávaný přínos jasně ospravedlnil potenciální riziko pro plod.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni antipsychotikům (včetně aripiprazolu), existuje riziko výskytu nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Novorozenci proto mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Kojení

Aripiprazol/metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu aripiprazolem.

Fertilita

Na základě údajů ze studií reprodukční toxicity aripiprazol nenarušil fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aripiprazol má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje kvůli potenciálním účinkům na nervový systém a zrak, jako je sedace, somnolence, synkopa, rozmazané vidění, diplopie (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky nauzea, závratě a nespavost, každý se vyskytl u více než 3 % pacientů léčených injekčním roztokem aripiprazolu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Frekvenci nežádoucích účinků hlášených během postmarketingového používání nelze určit, protože se odvozuje od spontánních hlášení. V důsledku toho je frekvence těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako „není známo“.

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, zduřelý jazyk, otok jazyk, edém obličeje, svědění alergického původu nebo kopřivka)
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinemie Snížená hladina prolaktinu v krvi	Hyperosmolární diabetické kóma Diabetická ketoacidóza
Poruchy metabolismu a výživy	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatremie Anorexie

	Časté	Méně časté	Není známo
Psychiatrické poruchy	Insomnie Úzkost Neklid	Deprese Hypersexualita	Sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky a dokonaná sebevražda (viz bod 4.4) Patologické hráčství Porucha kontroly impulzů Záchvatovité přejídání Kompulzivní nakupování Poriománie Agrese Agitovanost Nervozita
Poruchy nervového systému	Akatizie Extrapyramidová porucha Tremor Bolest hlavy Sedace Somnolence Závrať	Tardivní dyskineze Dystonie Syndrom neklidných nohou	Maligní neuroleptický syndrom Grand mal záchvat Serotoninový syndrom Porucha řeči
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Diplopie Fotofobie	Okulogyrická krize
Srdeční poruchy		Tachykardie	Nevysvětlitelné náhlé úmrtí Torsade de pointes Komorová arytmie Srdeční zástava Bradykardie
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze	Venózní tromboembolie (včetně plicní embolie a hluboká žilní trombóza) Hypertenze Synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytání	Pneumonie aspirační Laryngospasmus Orofaryngeální spasmus
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Dyspepsie Nauzea Hypersekrece slin Zvracení	Sucho v ústech	Pankreatitida Dysfagie Průjem Břišní diskomfort Žaludeční diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest			Selhání jater Hepatitida Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka Fotosenzitivní reakce Alopecie Hyperhidróza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Rhabdomyolýza Myalgie Ztuhlost

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest			Močová inkontinence Močová retence
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím			Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava		Porucha termoregulace (tj. hypotermie, pyrexie) Bolest na hrudi Periferní otok
Vyšetření		Diastolický krevní tlak zvýšený	Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza Proloužení QT Zvýšená glykemie Zvýšený glykovaný hemoglobin Kolísání hladiny glukózy v krvi Zvýšená kreatinfosfokináza

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 byla incidence EPS 14,8 % u pacientů léčených aripiprazolem a 15,1 % u pacientů léčených olanzapinem.

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

Akatizie

V placebem kontrolované studii byl výskyt akatizie 12,1 % u pacientů s bipolární poruchou léčených aripiprazolem a 3,2 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů se schizofrenií léčených aripiprazolem byla incidence akatizie 6,2 % a 3,0 % u pacientů se schizofrenií užívajících placebo.

Dystonie

Skupinový efekt: U citlivých jedinců během několika prvních dnů léčby se mohou objevit příznaky dystonie, dlouhotrvajících abnormálních kontrakcí svalových skupin. Mezi symptomy dystonie patří: křeče krčních svalů, někdy progredující až do ztuhlosti hrdla, potíže s polykáním, obtížné dýchání a/nebo

protruze jazyka. I když se tyto symptomy mohou objevit při nízkých dávkách, častěji a s vyšší závažností se objevují u vysoce účinných a ve vyšších dávkách podávaných antipsychotik první generace. Zvýšené riziko akutní dystonie bylo pozorováno u mužů a mladších věkových skupin.

Prolaktin

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

Laboratorní parametry

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

Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

U pacientů léčených aripiprazolem se může vyskytnout patologické hráčství, hypersexualita, kompulzivní nakupování a záchvatovité nebo kompulzivní přejídání (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích s přípravkem ABILIFY injekční roztok nebyly hlášeny žádné případy předávkování spojeného s nežádoucími účinky. Je třeba dbát na to, aby nedošlo k náhodné injekci tohoto léčivého přípravku do cévy. Po jakémkoli potvrzeném předávkování / náhodné nitrožilní aplikaci nebo při takovém podezření je potřeba pozorně pacienta pozorovat a pokud se objeví jakákoli lékařsky závažná známka nebo příznak, vyžaduje se monitorování, včetně průběžného monitoringu EKG. Lékařský dohled a monitorování musí trvat až do pacientova zotavení.

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, zvýšený krevní tlak, somnolenci, tachykardii, nauzeu, zvracení a průjem. Kromě toho bylo hlášeno náhodné předávkování samotným aripiprazolem (do hodnoty 195 mg) u dětí bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky závažné hlášené příznaky zahrnovaly somnolenci, přechodnou ztrátu vědomí a extrapyramidové symptomy.

Léčba předávkování

Léčba předávkování se má zaměřit na podpůrnou terapii zajišťující dostatečně průchodné dýchací cesty, oxygenaci a ventilaci, a na léčbu příznaků. Je nutno zvážit možnost působení dalších léčivých přípravků. Ihned se tudíž musí začít s kardiovaskulárním monitorováním včetně průběžného monitoringu EKG k odhalení možných arytmií. Po jakémkoli potvrzeném předávkování nebo při podezření na něj má lékařský dohled a sledování trvat až do pacientova zotavení.

Živočišné uhlí (50 g), podané hodinu po aripiprazolu, snížilo C_{max} aripiprazolu o asi 41 % a AUC o asi

51 %, z čehož lze usuzovat, že živočišné uhlí může být účinné v léčbě předávkování.

Hemodialýza

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX12

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie a bipolární poruchy I je zprostředkována prostřednictvím kombinace částečného agonizmu dopaminových D₂ a serotoninových 5-HT_{1A} receptorů a antagonizmu serotoninových 5-HT_{2A} receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a dopaminergní hypoaktivity agonistické vlastnosti. Aripiprazol *in vitro* vykazoval vysokou vazební afinitu k dopaminovým D₂ a D₃, serotoninovým 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D₄, serotoninovým 5-HT_{2C} a 5-HT₇, alfa-1 adrenergním a histaminovým H₁ receptorům. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazební afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k receptorům muskarinovým. Některé z dalších klinických účinků aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, nežli jsou subtypy dopaminových a serotoninových receptorů.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg podávané jednou denně zdravým jedincům po dobu 2 týdnů vyvolaly na dávce závislou redukci vazby ¹¹C-raklopridu, ligandu receptoru D₂/D₃, v nc. caudatus a putamen, zjištěnou pozitronovou emisní tomografií.

Klinická účinnost a bezpečnost

Agitovanost u schizofrenie a bipolární poruchy I s injekčním roztokem ABILIFY

Ve dvou krátkodobých (24hodinových) placebem kontrolovaných studiích, jichž se účastnilo 554 schizofrenických dospělých pacientů s agitovaností a poruchami chování, bylo podání injekčního roztoku ABILIFY spojeno se statisticky významně větším zlepšením příznaků agitovanosti/poruch chování ve srovnání s placebem a bylo srovnatelné s haloperidolem.

V jedné krátkodobé (24hodinové) studii kontrolované placebem zahrnující 291 pacientů s bipolární poruchou projevující se agitovaností a poruchami chování bylo podání injekčního roztoku ABILIFY spojeno se statisticky významně větším zlepšením příznaků agitovanosti/poruch chování ve srovnání s placebem a bylo srovnatelné s referenčním ramenem s lorazepamem. Pozorované střední zlepšení od výchozích hodnot na škále PANSS Excitement Component v primárním 2hodinovém cílovém parametru bylo 5,8 u placeba, 9,6 u lorazepamu a 8,7 u injekčního roztoku ABILIFY. Podobná účinnost jako u celkové populace byla pozorována u subpopulační analýzy u pacientů se smíšenými epizodami nebo u pacientů se závažnou agitovaností, avšak vzhledem k omezené velikosti vzorku nemůže být stanovena statistická významnost.

Schizofrenie s perorálním aripiprazolem

Ve třech krátkodobých (4 až 6 týdnů), placebem kontrolovaných studiích, do kterých bylo zahrnuto 1 228 dospělých pacientů se schizofrenií vykazujících pozitivní nebo negativní příznaky, bylo s perorálním

aripirazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

U dospělých pacientů, kteří reagovali na iniciační léčbu, aripirazol 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 aripirazol 77 % a haloperidol 73 %). Po ukončení byl signifikantně vyšší u pacientů na perorálním aripirazolu (43 %) než na perorálním haloperidolu (30 %). Jako sekundární cílový parametr bylo užito aktuálního skóre na hodnotící škále, včetně PANSS a stupnicí Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese (MADRS), ukazující signifikantní zlepšení oproti haloperidolu.

V 26týdenní placebem kontrolované studii u dospělých stabilizovaných pacientů s chronickou schizofrenií perorální aripirazol podstatně více snižoval počet relapsů, a to 34 % ve skupině s perorálním aripirazolem a 57 % u placeba.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Klinické studie s perorálním aripirazolem 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 primárním cílovým parametrem nárůst tělesné hmotnosti, mělo nejméně 7% nárůst tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty (tj. nárůst nejméně 5,6 kg při výchozí hmotnosti ~80,5 kg) signifikantně méně pacientů na perorálním aripirazolu (n = 18, nebo 13 % vyhodnotitelných pacientů) ve srovnání s perorálním olanzapinem (n = 45, nebo 33 % vyhodnotitelných pacientů).

Lipidové parametry

V souhrnné analýze lipidových parametrů v placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých aripirazol neprokázal, že by vyvolával klinicky významné změny v hladinách celkového cholesterolu, triglyceridů, vysokodenzitního lipoproteinu (HDL) a nízkodenzitního lipoproteinu (LDL).

Prolaktin

Hladiny prolaktinu byly vyhodnocovány ve všech klinických studiích s aripirazolem při všech dávkách (n = 28,242). Výskyt hyperprolaktinémie nebo zvýšení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripirazolem (0,3 %) byl podobný jako u placeba (0,2 %). U pacientů léčených aripirazolem byl střední čas do výskytu 42 dnů a střední doba trvání 34 dnů.

Výskyt hypoprolaktinémie nebo snížení hladiny prolaktinu v séru u pacientů léčených aripirazolem byl 0,4 % ve srovnání s 0,02 % u pacientů léčených placebem. U pacientů léčených aripirazolem byl střední čas do výskytu 30 dnů a střední doba trvání 194 dnů.

Manické epizody u bipolární poruchy I

Ve dvou 3týdenních, placebem kontrolovaných monoterapeutických studiích s flexibilním dávkováním, které zahrnovaly pacienty s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, vykazala léčba aripirazolem 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 aripirazolem vyšší účinnost vůči placebu.

Ve dvou 12týdenních, placebem a léčivou látkou kontrolovaných monoterapeutických studiích u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, s nebo bez psychotických symptomů, vykazala léčba aripirazolem vyšší účinnost než placebo během 3 týdnů a zachování účinku srovnatelného s lithiem nebo haloperidolem ve 12. týdnu. Léčba aripirazolem 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, vykazovalo přidání aripiprazolu jako adjuvantní terapie vyšší účinnost ve snížení manických symptomů než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii.

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

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Youngova škála mánie (YMRS) a MADRS s celkovým skóre ≤ 12) při adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo v rámci sekundární analýzy výsledku měřenou pomocí klinické škály celkového dojmu – verze pro bipolární poruchu CGI-BP Závažnosti onemocnění (SOI; mánie). V této studii byli pacienti zkoušejícím zařazeni do léčby buď lithiem v otevřené studii, nebo valproátem v monoterapii, aby byla stanovena 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.

V randomizované fázi byly posouzeny 4 podskupiny, a to: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát. Podle Kaplan-Meiera míra rekurence ku jakékoli 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.

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 (viz informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Aripiprazol 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

Z výsledků studií s perorálně podávaným aripiprazolem vyplývá, že aripiprazol je dobře distribuován do celého těla a zdánlivý distribuční objem 4,9 l/kg svědčí pro rozsáhlou extravaskulární distribuci. V terapeutických koncentracích se aripiprazol a dehydroaripiprazol váže na sérové proteiny více než v 99 %, především na albumin.

Biotransformace

Aripiprazol se významně metabolizuje v játrech převážně třemi biotransformačními cestami: dehydrogenací, hydroxylací a N-dealkylací. Na základě studií *in vitro* jsou za dehydrogenaci a hydroxylaci aripiprazolu zodpovědné enzymy CYP3A4 a CYP2D6, zatímco N-dealkylace je katalyzována pomocí CYP3A4. Aripiprazol představuje v systémovém oběhu převládající podíl. Aktivní metabolit dehydroaripiprazol představuje při rovnovážném stavu kolem 40 % AUC aripiprazolu v plazmě.

Eliminace

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

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

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně označeného [¹⁴C] aripiprazolu 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

Starší pacienti

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými jedinci, ani nebyl zjištěn žádný vliv věku v populační farmakokinetické analýze schizofrenních pacientů.

Pohlaví

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

Kouření

Hodnocení farmakokinetiky perorálního aripiprazolu v populaci neodhalilo žádné klinicky podstatné vlivy kouření na farmakokinetiku aripiprazolu.

Rasa

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

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu a dehydroaripiprazolu byly u pacientů s těžkým onemocněním ledvin podobné jako u mladých zdravých jedinců.

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podávání injekčního roztoku aripiprazolu bylo dobře tolerováno a nevykazovalo žádnou přímou cílenou orgánovou toxicitu u potkanů nebo 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 o bezpečnosti 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 parenchymatózních buněk) u potkanů po 104 týdnech při dávce 20 mg/kg/den až 60 mg/kg/den (3 až 10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka) a zvýšený výskyt adrenokortikálních karcinomů a kombinovaných adrenokortikálních adenomů/karcinomů u samic potkanů při dávce 60 mg/kg/den (10násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka). Nejvyšší nekancerogenní expozice u samic potkanů byla 7krát vyšší než expozice u člověka doporučenou dávkou.

Dalším nálezem byla cholelithiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 mg/kg/den až 125 mg/kg/den (1 až 3násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené klinické dávce nebo 16 až 81násobek maximální doporučené dávky u člověka stanovené v mg/m²). Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxy-aripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

Na základě výsledků kompletní škály standardních testů genotoxicity není aripiprazol pokládán za genotoxický. Ve studiích reprodukční 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 z AUC) a u králíků při dávkách vedoucích k expozici 3 a 11násobné, než jsou průměrné hodnoty AUC v rovnovážném stavu u maximální doporučené klinické dávky. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sulfobutylbetadex (SBECD)
Kyselina vinná
Hydroxid sodný
Voda pro injekci

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 krabičce, 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

Každá krabička obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku typu I na jedno použití se zátkou z butylové pryže a s odtrhovacím hliníkovým těsněním.

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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/04/276/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. června 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 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

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

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9
I-36100 Vicenza(VI)
Itálie

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 (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny 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 (MAH) 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).

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: monohdrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
49 × 1 tableta
56 × 1 tableta
98 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 × 1 tableta)
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 × 1 tableta)
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 × 1 tableta)
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 × 1 tableta)
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 × 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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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: monohdrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
49 × 1 tableta
56 × 1 tableta
98 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 tableta)
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 tableta)
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 tableta)
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 tableta)
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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: monohdrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
49 × 1 tableta
56 × 1 tableta
98 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 tableta)
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 tableta)
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 tableta)
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 tableta)
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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: monohdrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
49 × 1 tableta
56 × 1 tableta
98 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 tableta)
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 tableta)
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 tableta)
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 tableta)
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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
aripiprazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje aripiprazolum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam a laktózu. Další údaje v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety dispergovatelné v ústech

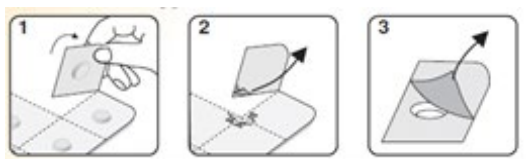
14 × 1 tableta dispergovatelná v ústech

28 × 1 tableta dispergovatelná v ústech

49 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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
aripiprazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje aripiprazolum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam a laktózu. Další údaje v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety dispergovatelné v ústech

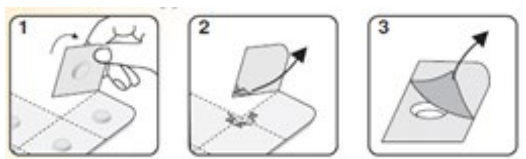
14 × 1 tableta dispergovatelná v ústech

28 × 1 tableta dispergovatelná v ústech

49 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

Tablety dispergovatelné v ústech

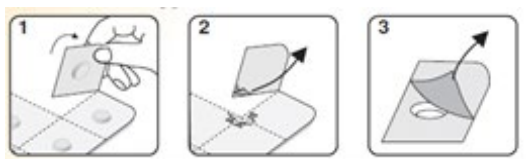
14 × 1 tableta dispergovatelná v ústech

28 × 1 tableta dispergovatelná v ústech

49 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 tableta dispergovatelná v ústech)
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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
aripiprazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje aripiprazolum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje fruktózu, sacharózu, E 218 a E 216.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

Obsahuje také sulfobutylbetadex (SBECD), kyselinu vinnou, hydroxid sodný a vodu pro injekci.

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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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
ABILIFY 10 mg tablety
ABILIFY 15 mg tablety
ABILIFY 30 mg tablety

aripiprazolum

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 aripiprazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Používá se k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří mají onemocnění charakterizované příznaky, jako jsou slyšení, vidění a cítění věcí, které nejsou skutečné, 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 mají onemocnění, 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 onemocnění u těch pacientů, kteří již reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

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

Neužívejte přípravek ABILIFY

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem.

Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Okamžitě informujte svého

lékaře, pokud máte myšlenky nebo pocity, že si chcete ublížit.

Před léčbou přípravkem ABILIFY informujte svého lékaře, pokud máte:

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení velkého množství moči, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty, neboť kvůli nim Vás možná bude lékař chtít více sledovat
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličejí
- kardiovaskulární onemocnění (onemocnění srdce a oběhového systému), výskyt kardiovaskulárního onemocnění v rodině, cévní mozkovou příhodu nebo tzv. „malou“ cévní 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 u Vás dochází k nárůstu tělesné hmotnosti, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, která 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), musíte Vy nebo Vaš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal(a) cévní mozkovou příhodu nebo tzv. „malou“ cévní mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli myšlenky nebo pocity, že byste si mohl(a) ublížit. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování.

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

Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaši rodinní příslušníci či ošetřovatelé zaznamenáte, že se u Vás objevuje nutkání nebo touha chovat se pro Vás neobvyklým způsobem a že nemůžete odolat nutkání, popudu či pokušení provádět některé činnosti, kterými byste mohl(a) poškodit sebe či ostatní. Tyto projevy jsou nazývány poruchy kontroly impulzů a může mezi ně patřit návykové hráčství, nadměrná konzumace jídla nebo nadměrné utrácení, abnormálně vysoký zájem o sex nebo zvýšený výskyt či intenzita sexuálních myšlenek a pocitů.

Lékař Vám možná bude muset snížit dávku, nebo přípravek vysadit.

Aripiprazol může způsobit ospalost, pokles krevního tlaku při vstávání, závratě a změny ve schopnosti pohybu a udržování rovnováhy, což může vést k pádům. Buďte opatrný(á), zejména pokud jste vyššího věku nebo nějak oslaben(a).

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k používání u dětí a dospívajících mladších 13 let. Není známo, zda je u těchto pacientů bezpečný a účinný.

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, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Léky na snížení krevního tlaku: přípravek ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte léky ke kontrole krevního tlaku.

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

- léky na úpravu srdečního rytmu (např. chinidin, amiodaron, flekainid)
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti (např. fluoxetin, paroxetin, venlafaxin, třezalka tečkovaná)
- protiplísňové léky (např. ketokonazol, itrakonazol)
- některé léky k léčbě HIV infekce (např. efavirenz, nevirapin, inhibitory proteázy, např. indinavir, ritonavir)
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- některá antibiotika používaná k léčbě tuberkulózy (rifabutin, rifampicin)

Tyto léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků nebo snižovat účinek přípravku ABILIFY; pokud máte při souběžném užívání těchto léků s přípravkem ABILIFY jakékoli neobvyklé příznaky, měl(a) byste kontaktovat lékaře.

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu, se obvykle používají při problémech, jako je deprese, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulzivní choroba a sociální fobie, ale také při migréně a bolesti:

- triptany, tramadol a tryptofan, používané při stavech, jako je deprese, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulzivní choroba (OCD) a sociální fobie, ale také migréna a bolest
- Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (jako je paroxetin a fluoxetin) používané při depresi, OCD, panice a úzkosti
- jiná antidepresiva (jako je venlafaxin a tryptofan) používaná k léčbě těžké deprese
- tricyklická antidepresiva (jako je klomipramin a amitriptylin) používaná při depresivním onemocnění
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) používaná jako rostlinný přípravek u mírné deprese
- silná analgetika (např. tramadol a pethidin) používaná k úlevě od bolesti
- triptany (jako je sumatriptan a zolmitriptan) používané k léčbě migrény

Tyto léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků; pokud máte při souběžném užívání těchto léků s přípravkem ABILIFY jakékoliv neobvyklé příznaky, musíte navštívit lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Tento přípravek lze užívat bez ohledu na jídlo.

Je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu.

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.

U novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (poslední tři měsíce těhotenství) se mohou vyskytnout tyto příznaky: třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, spavost, neklid, problémy s dýcháním a potíže s příjmem potravy. Pokud se u Vašeho dítěte objeví jakýkoli z těchto příznaků, kontaktujte svého lékaře.

Pokud užíváte přípravek ABILIFY, Váš lékař s Vámi prodiskutuje, zda byste měla kojit, a to s ohledem na přínos léčby pro Vás a s ohledem na přínos kojení pro Vaše dítě. Nesmíte dělat obojí. Promluvte si se svým lékařem o nejlepším způsobu, jak krmit Vaše dítě, pokud užíváte tento lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby tímto léčivým přípravkem se mohou objevit závratě a problémy se zrakem (viz bod 4). To je nutné brát v úvahu v případech, kdy se vyžaduje plná ostražitost, např. při řízení automobilu nebo při obsluze strojů.

Přípravek ABILIFY obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, 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 tímto léčivým přípravkem se může zahajovat 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, maximálně 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 ho 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 okamžitě svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Pacienti, kteří užili příliš mnoho aripiprazolu, pozorovali následující příznaky:

- zrychlený srdeční tep, agitovanost/agresivitu, problémy s řečí,
- neobvyklé pohyby (zejména tváře nebo jazyka) a sníženou úroveň vědomí.

Další příznaky mohou být:

- akutní zmatenost, záchvaty (epilepsie), kóma (bezvědomí), kombinace horečky, zrychleného dechu, pocení,
- ztuhlost svalů a netečnost nebo ospalost; pomalejší dýchání, dušení, vysoký nebo nízký krevní tlak, abnormální srdeční rytmus.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo navštivte nemocnici, pokud pozorujete cokoliv z výše uvedeného.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Pokud si zapomenete vzít dávku léku, vezměte si ji co nejdříve poté, co si vzpomenete, ale neužívejte dvě dávky ve stejný den.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ABILIFY

Nepřerušujte léčbu jen proto, že se cítíte lépe. Je důležité, abyste pokračoval(a) v podávání přípravku ABILIFY tak dlouho, jak Vám sdělil lékař.

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):

- diabetes mellitus (cukrovka),
- poruchy spánku,
- pocit úzkosti,
- pocit neklidu a neschopnost zůstat bez hnutí, neschopnost klidně sedět,
- akatázie (nepříjemný pocit vnitřního neklidu a nutková potřeba se neustále pohybovat),
- nekontrolované záškuby, trhavé nebo svíjivé pohyby,
- třes,
- bolest hlavy,
- únava,
- ospalost,
- točení hlavy,
- třes a rozmazané vidění,
- snížený počet stolic nebo obtíže s vyprazdňováním stolice,
- poruchy trávení,
- nevolnost,
- více slin v ústech, než je normální,
- zvracení,
- pocit únavy.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- snížené nebo zvýšené hladiny hormonu prolaktinu v krvi,
- příliš vysoké hladiny cukru v krvi,
- deprese,
- změněný nebo zvýšený sexuální zájem,
- nekontrolované pohyby úst, jazyka a končetin (tardivní dyskineze),
- svalová porucha způsobující kroutivé pohyby (dystonie),
- neklidné nohy,
- dvojité vidění,
- citlivost očí na světlo,
- rychlý srdeční tep,
- pokles krevního tlaku při postavení, který způsobuje závratě, točení hlavy nebo mdloby,
- škytavka.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení perorálního (užívaného ústy) aripiprazolu na trh, ale frekvence jejich výskytu není známa:

- nízké hladiny bílých krvinek,
- nízké hladiny krevních destiček,
- alergická reakce (např. otok úst, otok jazyka, obličej a krku, svědění, kopřivka),
- nástup nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí),
- vysoká hladina cukru v krvi,
- nedostatek sodíku v krvi,

- nechutenství (anorexie),
- snížení tělesné hmotnosti,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- myšlenky na sebevraždu, pokus o sebevraždu a sebevražda,
- pocit agresivity,
- agitovanost (pohybový neklid),
- nervozita,
- kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence, mdloby (neuroleptický maligní syndrom),
- záchvat,
- serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly),
- poruchy řeči,
- fixace očních bulbů v jedné pozici,
- náhlé nevysvětlitelné úmrtí,
- život ohrožující nepravidelný srdeční tep,
- srdeční záchvat,
- zpomalený srdeční tep,
- 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 z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc),
- vysoký krevní tlak,
- mdloby,
- náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic (plicní infekce),
- stažení svalů v okolí hlasivek,
- zánět slinivky břišní,
- obtížné polykání,
- průjem,
- nepříjemné pocity v břiše,
- nepříjemné pocity v žaludku,
- selhání jater,
- zánět jater,
- zežloutnutí kůže a očního bělma,
- hlášené změny hodnot jaterních testů,
- kožní vyrážka,
- citlivost kůže na světlo,
- plešatost,
- nadměrné pocení,
- závažné alergické reakce, např. léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). DRESS se zpočátku projevuje potížemi podobnými chřipce a vyrážkou na obličeji, následně se objeví rozšíření vyrážky, vysoká teplota, zvětšení lymfatických uzlin, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krevních testech a nárůst počtu některých bílých krvinek (eozinofilie),
- abnormální svalové selhání, které může vést k problémům s ledvinami,
- svalová bolest,
- ztuhlost,
- mimovolní únik moči (inkontinence),
- těžkosti s vyprazdňováním moči,
- abstinenční syndrom u novorozenečků v případě užívání během těhotenství,
- prodloužená a/nebo bolestivá erekce,
- potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí,
- bolest na hrudi,
- pocení rukou, kotníků nebo chodidel,
- v krevních testech: zvýšená nebo kolísající hladina cukru v krvi, zvýšený glykovaný hemoglobin,

- neschopnost odolat nutkání, popudu či pokušení provádět činnost, která by mohla poškodit Vás nebo ostatní. Mezi tyto činnosti mohou patřit:
 - silné nutkání k nadměrnému hazardu i přes riziko vážných rodinných nebo osobních následků,
 - změněný nebo zvýšený zájem o sex a chování, které ve Vás nebo v ostatních budí zvýšené obavy, např. zvýšený sexuální apetit,
 - nekontrolovatelné nadměrné nakupování nebo utrácení,
 - záchvatovité přejídání (příjem velkého množství potravy za krátkou dobu) nebo nutkavé přejídání (příjem většího množství jídla, než je obvyklé a než je nutné pro zahnání hladu),
 - tendence potulovat se.
 Informujte prosím svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z těchto nežádoucích účinků. Váš lékař s Vámi probere možnosti, jak tyto nežádoucí účinky zvládat či je omezit.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo tzv. „malé“ 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 (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech, zvýšená tepová frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (mohou postihnout 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 za EXP. 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.
 - Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 10 mg.
 - Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 15 mg.
 - Jedna tableta obsahuje aripiprazolum 30 mg.

- Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, hyprolóza, magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety

ABILIFY 5 mg tablety:	hlinitý lak indigokarmínu (E 132).
ABILIFY 10 mg tablety:	červený oxid železitý (E 172)
ABILIFY 15 mg tablety:	žlutý oxid železitý (E 172)
ABILIFY 30 mg tablety:	červený oxid železitý (E 172)

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'.

ABILIFY 10 mg jsou obdélníkové a růžové tablety označené na jedné straně 'A-008' a '10'.

ABILIFY 15 mg jsou kulaté a žluté tablety označené na jedné straně 'A-009' a '15'.

ABILIFY 30 mg jsou kulaté a růžové tablety označené na jedné straně 'A-011' a '30'.

ABILIFY se dodává v perforovaných jednodávkových blistrech balených v krabičkách obsahujících 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 nebo 98 × 1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

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

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech

aripiprazolum

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 aripiprazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Používá se k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří mají onemocnění charakterizované příznaky, jako jsou slyšení, vidění a cítění věcí, které nejsou skutečné, 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 mají onemocnění, 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 onemocnění u těch pacientů, kteří již reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

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

Neužívejte přípravek ABILIFY

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poraďte se svým lékařem.

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

Před léčbou přípravkem ABILIFY informujte svého lékaře, pokud máte:

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení velkého množství moči, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty, neboť kvůli nim Vás možná bude lékař chtít více sledovat
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličejí
- kardiovaskulární onemocnění (onemocnění srdce a oběhového systému), výskyt kardiovaskulárního onemocnění v rodině, cévní mozkovou příhodu nebo tzv. „malou“ cévní 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 u Vás dochází k nárůstu tělesné hmotnosti, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, která 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), musíte Vy nebo Váš pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal(a) cévní mozkovou příhodu nebo tzv. „malou“ cévní mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli myšlenky nebo pocity, že byste si mohl(a) ublížit. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování.

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

Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaši rodinní příslušníci či ošetřovatelé zaznamenáte, že se u Vás objevuje nutkání nebo touha chovat se pro Vás neobvyklým způsobem a že nemůžete odolat nutkání, popudu či pokušení provádět některé činnosti, kterými byste mohl(a) poškodit sebe či ostatní. Tyto projevy jsou nazývány poruchy kontroly impulzů a může mezi ně patřit návykové hráčství, nadměrná konzumace jídla nebo nadměrné utrácení, abnormálně vysoký zájem o sex nebo zvýšený výskyt či intenzita sexuálních myšlenek a pocitů.

Lékař Vám možná bude muset snížit dávku, nebo přípravek vysadit.

Aripiprazol může způsobit ospalost, pokles krevního tlaku při vstávání, závratě a změny ve schopnosti pohybu a udržování rovnováhy, což může vést k pádům. Buďte opatrný(á), zejména pokud jste vyššího věku nebo nějak oslaben(a).

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k používání u dětí a dospívajících mladších 13 let. Není známo, zda je u těchto pacientů bezpečný a účinný.

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, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Léky na snížení krevního tlaku: přípravek ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte léky ke kontrole krevního tlaku.

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

- léky na úpravu srdečního rytmu (např. chinidin, amiodaron, flekainid)
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti (např. fluoxetin, paroxetin, venlafaxin, třezalka tečkovaná)
- protiplísňové léky (např. ketokonazol, itrakonazol)
- některé léky k léčbě HIV infekce (např. efavirenz, nevirapin, inhibitory proteázy, např. indinavir, ritonavir)
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- některá antibiotika používaná k léčbě tuberkulózy (rifabutin, rifampicin)

Tyto léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků nebo snižovat účinek přípravku ABILIFY; pokud máte při souběžném užívání těchto léků s přípravkem ABILIFY jakékoli neobvyklé příznaky, měl(a) byste kontaktovat lékaře.

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu, se obvykle používají při problémech, jako je deprese, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulzivní choroba a sociální fobie, ale také při migréně a bolesti:

- triptany, tramadol a tryptofan, používané při stavech, jako je deprese, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulzivní choroba (OCD) a sociální fobie, ale také migréna a bolest
- Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (jako je paroxetin a fluoxetin) používané při depresi, OCD, panice a úzkosti
- jiná antidepresiva (jako je venlafaxin a tryptofan) používaná k léčbě těžké deprese
- tricyklická antidepresiva (jako je klomipramin a amitriptylin) používaná při depresivním onemocnění
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) používaná jako rostlinný přípravek u mírné deprese
- silná analgetika (např. tramadol a pethidin) používaná k úlevě od bolesti
- triptany (jako je sumatriptan a zolmitriptan) používané k léčbě migrény

Tyto léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků; pokud máte při souběžném užívání těchto léků s přípravkem ABILIFY jakékoliv neobvyklé příznaky, musíte navštívit lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Tento přípravek lze užívat bez ohledu na jídlo.

Je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu.

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.

U novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (poslední tři měsíce těhotenství) se mohou vyskytnout tyto příznaky: třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, spavost, neklid, problémy s dýcháním a potíže s příjmem potravy. Pokud se u Vašeho dítěte objeví jakýkoli z těchto příznaků, kontaktujte svého lékaře.

Pokud užíváte přípravek ABILIFY, Váš lékař s Vámi prodiskutuje, zda byste měla kojit, a to s ohledem na přínos léčby pro Vás a s ohledem na přínos kojení pro Vaše dítě. Nesmíte dělat obojí. Promluvte si se svým lékařem o nejlepším způsobu, jak krmit Vaše dítě, pokud užíváte tento lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby tímto léčivým přípravkem se mohou objevit závratě a problémy se zrakem (viz bod 4). To je nutné brát v úvahu v případech, kdy se vyžaduje plná ostražitost, např. při řízení automobilu nebo při obsluze strojů.

Přípravek ABILIFY obsahuje aspartam

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech: Tento léčivý přípravek obsahuje 2 mg aspartamu v jedné tabletě.

ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech: Tento léčivý přípravek obsahuje 3 mg aspartamu v jedné tabletě.

ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech: Tento léčivý přípravek obsahuje 6 mg aspartamu v jedné tabletě.

Aspartam je zdrojem fenylalaninu. **Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií**, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Přípravek ABILIFY obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek ABILIFY obsahuje sodík

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

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 tímto léčivým přípravkem se může zahajovat 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, maximálně 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 ho 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 přípravku ABILIFY, než Vám doporučil Váš lékař (nebo požije-li někdo jiný tablety přípravku ABILIFY), kontaktujte okamžitě svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Pacienti, kteří užili příliš mnoho aripiprazolu, pozorovali následující příznaky:

- zrychlený srdeční tep, agitovanost/agresivitu, problémy s řečí,
- neobvyklé pohyby (zejména tváře nebo jazyka) a sníženou úroveň vědomí.

Další příznaky mohou být:

- akutní zmatenost, záchvaty (epilepsie), kóma (bezvědomí), kombinace horečky, zrychleného dechu, pocení,
- ztuhlost svalů a netečnost nebo ospalost; pomalejší dýchání, dušení, vysoký nebo nízký krevní tlak, abnormální srdeční rytmus.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo navštivte nemocnici, pokud pozorujete cokoliv z výše uvedeného.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Pokud si zapomenete vzít dávku léku, vezměte si ji co nejdříve poté, co si vzpomenete, ale neužívejte dvě dávky ve stejný den.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ABILIFY

Nepřerušujte léčbu jen proto, že se cítíte lépe. Je důležité, abyste pokračoval(a) v podávání přípravku ABILIFY tak dlouho, jak Vám sdělil lékař.

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):

- diabetes mellitus (cukrovka),
- poruchy spánku,
- pocit úzkosti,
- pocit neklidu a neschopnost zůstat bez hnutí, neschopnost klidně sedět,
- akatázie (nepříjemný pocit vnitřního neklidu a nutková potřeba se neustále pohybovat),
- nekontrolované záškuby, trhavé nebo svíjivé pohyby,
- třes,
- bolest hlavy,
- únava,
- ospalost,
- točení hlavy,
- třes a rozmazané vidění,
- snížený počet stolic nebo obtíže s vyprazdňováním stolice,
- poruchy trávení,
- nevolnost,
- více slin v ústech, než je normální,
- zvracení,
- pocit únavy.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- snížené nebo zvýšené hladiny hormonu prolaktinu v krvi,

- příliš vysoké hladiny cukru v krvi,
- deprese,
- změněný nebo zvýšený sexuální zájem,
- nekontrolované pohyby úst, jazyka a končetin (tardivní dyskineze),
- svalová porucha způsobující kroutivé pohyby (dystonie),
- neklidné nohy,
- dvojitě vidění,
- citlivost očí na světlo,
- rychlý srdeční tep,
- pokles krevního tlaku při postavení, který způsobuje závratě, točení hlavy nebo mdloby,
- škytavka.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení perorálního (užívaného ústy) aripiprazolu na trh, ale frekvence jejich výskytu není známa:

- nízké hladiny bílých krvinek,
- nízké hladiny krevních destiček,
- alergická reakce (např. otok úst, otok jazyka, obličej a krku, svědění, kopřivka),
- nástup nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí),
- vysoká hladina cukru v krvi,
- nedostatek sodíku v krvi,
- nechutenství (anorexie),
- snížení tělesné hmotnosti,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- myšlenky na sebevraždu, pokus o sebevraždu a sebevražda,
- pocit agresivity,
- agitovanost (pohybový neklid),
- nervozita,
- kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence, mdloby (neuroleptický maligní syndrom),
- záchvat,
- serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly),
- poruchy řeči,
- fixace očních bulbů v jedné pozici,
- náhlé nevysvětlitelné úmrtí,
- život ohrožující nepravidelný srdeční tep,
- srdeční záchvat,
- zpomalený srdeční tep,
- 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 z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc),
- vysoký krevní tlak,
- mdloby,
- náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic (plicní infekce),
- stažení svalů v okolí hlasivek,
- zánět slinivky břišní,
- obtížné polykání,
- průjem,
- nepříjemné pocity v břiše,
- nepříjemné pocity v žaludku,
- selhání jater,
- zánět jater,

- zežloutnutí kůže a očního bělma,
 - hlášené změny hodnot jaterních testů,
 - kožní vyrážka,
 - citlivost kůže na světlo,
 - plešatost,
 - nadměrné pocení,
 - závažné alergické reakce, např. léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). DRESS se zpočátku projevuje potížemi podobnými chřipce a vyrážkou na obličeji, následně se objeví rozšíření vyrážky, vysoká teplota, zvětšení lymfatických uzlin, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krevních testech a nárůst počtu některých bílých krvinek (eozinofilie),
 - abnormální svalové selhání, které může vést k problémům s ledvinami,
 - svalová bolest,
 - ztuhlost,
 - mimovolní únik moči (inkontinence),
 - těžkosti s vyprazdňováním moči,
 - abstinenční syndrom u novorozenečků dětí v případě užívání během těhotenství,
 - prodloužená a/nebo bolestivá erekce,
 - potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí,
 - bolest na hrudi,
 - pocení rukou, kotníků nebo chodidel,
 - v krevních testech: zvýšená nebo kolísající hladina cukru v krvi, zvýšený glykovaný hemoglobin,
 - neschopnost odolat nutkání, popudu či pokušení provádět činnost, která by mohla poškodit Vás nebo ostatní. Mezi tyto činnosti mohou patřit:
 - silné nutkání k nadměrnému hazardu i přes riziko vážných rodinných nebo osobních následků,
 - změněný nebo zvýšený zájem o sex a chování, které ve Vás nebo v ostatních budí zvýšené obavy, např. zvýšený sexuální apetit,
 - nekontrolovatelné nadměrné nakupování nebo utrácení,
 - záchvatovitě přejídání (příjem velkého množství potravy za krátkou dobu) nebo nutkavé přejídání (příjem většího množství jídla, než je obvyklé a než je nutné pro zahnání hladu),
 - tendence potulovat se.
- Informujte prosím svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z těchto nežádoucích účinků. Váš lékař s Vámi probere možnosti, jak tyto nežádoucí účinky zvládat či je omezit.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo tzv. „malé“ 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 (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech, zvýšená tepová frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (mohou postihnout 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 za EXP. 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.
Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 15 mg.
Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje aripiprazolum 30 mg.
- Dalšími složkami jsou křemičitan vápenatý, sodná sůl kroskarmelósy, krosповidon, oxid křemičitý, xylitol, mikrokrystalická celulóza, aspartam, draselná sůl acesulfamu, vanilkové aroma (obsahuje laktózu), kyselina vinná, magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety

ABILIFY 10 mg tablety dispergovatelné v ústech:	červený oxid železitý (E172)
ABILIFY 15 mg tablety dispergovatelné v ústech:	žlutý oxid železitý (E172)
ABILIFY 30 mg tablety dispergovatelné v ústech:	červený oxid železitý (E172)

Jak přípravek ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech 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.

Tablety dispergovatelné v ústech jsou kulaté a žluté, označené "A" nad "641" na jedné straně a '15' na druhé straně.

Tablety dispergovatelné v ústech jsou kulaté a růžové, označené "A" nad "643" na jedné straně a '30' na druhé straně.

ABILIFY tablety dispergovatelné v ústech se dodává v perforovaných jednodávkových blistrech v krabičkách obsahujících 14 × 1, 28 × 1 nebo 49 × 1 tabletu dispergovatelnou v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 (0) 8 545 286 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

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

aripiprazolum

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 aripiprazol a patří do skupiny léků, které se označují jako antipsychotika. Používá se k léčení dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších, kteří mají onemocnění charakterizované příznaky, jako jsou slyšení, vidění a cítění věcí, které nejsou skutečné, 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 mají onemocnění, 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 onemocnění u těch pacientů, kteří již reagovali na léčbu přípravkem ABILIFY.

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

Neužívejte přípravek ABILIFY

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ABILIFY se poradte se svým lékařem.

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

Před léčbou přípravkem ABILIFY informujte svého lékaře, pokud máte:

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení velkého množství moči, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty, neboť kvůli nim Vás možná bude lékař chtít více sledovat
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární onemocnění (onemocnění srdce a oběhového systému), výskyt kardiovaskulárního onemocnění v rodině, cévní mozkovou příhodu nebo tzv. „malou“ cévní 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 u Vás dochází k nárůstu tělesné hmotnosti, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, která 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), musíte Vy nebo Vás pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal(a) cévní mozkovou příhodu nebo tzv. „malou“ cévní mozkovou příhodu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli myšlenky nebo pocity, že byste si mohl(a) ublížit. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování.

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

Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaši rodinní příslušníci či ošetřovatelé zaznamenáte, že se u Vás objevuje nutkání nebo touha chovat se pro Vás neobvyklým způsobem a že nemůžete odolat nutkání, popudu či pokušení provádět některé činnosti, kterými byste mohl(a) poškodit sebe či ostatní. Tyto projevy jsou nazývány poruchy kontroly impulsů a může mezi ně patřit návykové hráčství, nadměrná konzumace jídla nebo nadměrné utrácení, abnormálně vysoký zájem o sex nebo zvýšený výskyt či intenzita sexuálních myšlenek a pocitů.

Lékař Vám možná bude muset snížit dávku, nebo přípravek vysadit.

Aripiprazol může způsobit ospalost, pokles krevního tlaku při vstávání, závratě a změny ve schopnosti pohybu a udržování rovnováhy, což může vést k pádům. Buďte opatrný(á), zejména pokud jste vyššího věku nebo nějak oslaben(a).

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k používání u dětí a dospívajících mladších 13 let. Není známo, zda je u těchto pacientů bezpečný a účinný.

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, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Léky na snížení krevního tlaku: přípravek ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte léky ke kontrole krevního tlaku.

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

- léky na úpravu srdečního rytmu (např. chinidin, amiodaron, flekainid)
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti (např. fluoxetin,

- paroxetin, venlafaxin, třezalka tečkovaná)
- protiplísňové léky (např. ketokonazol, itrakonazol)
- některé léky k léčbě HIV infekce (např. efavirenz, nevirapin, inhibitory proteázy, např. indinavir, ritonavir)
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- některá antibiotika používaná k léčbě tuberkulózy (rifabutin, rifampicin)

Tyto léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků nebo snižovat účinek přípravku ABILIFY; pokud máte při souběžném užívání těchto léků s přípravkem ABILIFY jakékoli neobvyklé příznaky, měl(a) byste kontaktovat lékaře.

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu, se obvykle používají při problémech, jako je deprese, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulzivní choroba a sociální fobie, ale také při migréně a bolesti:

- triptany, tramadol a tryptofan, používané při stavech, jako je deprese, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulzivní choroba (OCD) a sociální fobie, ale také migréna a bolest
- Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (jako je paroxetin a fluoxetin) používané při depresi, OCD, panice a úzkosti
- jiná antidepresiva (jako je venlafaxin a tryptofan) používaná k léčbě těžké deprese
- tricyklická antidepresiva (jako je klomipramin a amitriptylin) používaná při depresivním onemocnění
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) používaná jako rostlinný přípravek u mírné deprese
- silná analgetika (např. tramadol a pethidin) používaná k úlevě od bolesti
- triptany (jako je sumatriptan a zolmitriptan) používané k léčbě migrény

Tyto léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků; pokud máte při souběžném užívání těchto léků s přípravkem ABILIFY jakékoliv neobvyklé příznaky, musíte navštívit lékaře.

Přípravek ABILIFY s jídlem, pitím a alkoholem

Tento přípravek lze užívat bez ohledu na jídlo. Perorální roztok se před podáním nesmí ředit jinými tekutinami nebo míchat s jakýmkoli jídlem.

Je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu.

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.

U novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (poslední tři měsíce těhotenství) se mohou vyskytnout tyto příznaky: třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, spavost, neklid, problémy s dýcháním a potíže s příjmem potravy. Pokud se u Vašeho dítěte objeví jakýkoli z těchto příznaků, kontaktujte svého lékaře.

Pokud užíváte přípravek ABILIFY, Váš lékař s Vámi prodiskutuje, zda byste měla kojit, a to s ohledem na přínos léčby pro Vás a s ohledem na přínos kojení pro Vaše dítě. Nesmíte dělat obojí. Promluvte si se svým lékařem o nejlepším způsobu, jak krmit Vaše dítě, pokud užíváte tento lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby tímto léčivým přípravkem se mohou objevit závratě a problémy se zrakem (viz bod 4). To je nutné brát v úvahu v případech, kdy se vyžaduje plná ostražitost, např. při řízení automobilu nebo při obsluze strojů.

Přípravek ABILIFY obsahuje fruktózu

Tento léčivý přípravek obsahuje 200 mg fruktózy v jednom ml. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete (nebo než je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek. Fruktóza může poškodit zuby.

Přípravek ABILIFY obsahuje sacharózu

Tento léčivý přípravek obsahuje 400 mg sacharózy v jednom ml. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek. Sacharóza může být škodlivá pro zuby.

Přípravek ABILIFY obsahuje parabeny

Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Přípravek ABILIFY obsahuje sodík

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

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 ml (tj. 30 mg) jednou denně.

Použití u dětí a dospívajících

Doporučená dávka přípravku u dospívajících je 10 ml roztoku (odpovídá 10 mg aripiprazolu) jednou denně. Váš lékař Vám však může předepsat nižší nebo vyšší dávku, maximálně 30 ml (tj. 30 mg) jednou denně.

Dávka přípravku ABILIFY v roztoku se musí odměřit pomocí odměrky nebo dávkovací pipety o objemu 2 ml, které jsou opatřené stupnicí a jsou 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 každý den ve stejnou dobu. Nezáleží na tom, zda jej užijete s jídlem nebo bez něj. Roztok však neředěte jinými tekutinami ani ho nemíchejte s jakýmkoli jídlem předtím, než přípravek ABILIFY 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 tablet přípravku ABILIFY, než Vám doporučil Váš lékař (nebo požije-li někdo jiný tablety přípravku ABILIFY), kontaktujte okamžitě svého lékaře. Nemůžete-li se spojit se svým lékařem, navštivte nejbližší nemocnici a vezměte balení léku s sebou.

Pacienti, kteří užili příliš mnoho aripiprazolu, pozorovali následující příznaky:

- zrychlený srdeční tep, agitovanost/agresivitu, problémy s řečí,
- neobvyklé pohyby (zejména tváře nebo jazyka) a sníženou úroveň vědomí.

Další příznaky mohou být:

- akutní zmatenost, záchvaty (epilepsie), kóma (bezvědomí), kombinace horečky, zrychleného dechu, pocení,
- ztuhlost svalů a netečnost nebo ospalost; pomalejší dýchání, dušení, vysoký nebo nízký krevní tlak, abnormální srdeční rytmus.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo navštivte nemocnici, pokud pozorujete cokoliv z výše uvedeného.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ABILIFY

Pokud si zapomenete vzít dávku léku, vezměte si ji co nejdříve poté, co si vzpomenete, ale neužívejte dvě dávky ve stejný den.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ABILIFY

Nepřerušujte léčbu jen proto, že se cítíte lépe. Je důležité, abyste pokračoval(a) v podávání přípravku ABILIFY tak dlouho, jak Vám sdělil lékař.

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):

- diabetes mellitus (cukrovka),
- poruchy spánku,
- pocit úzkosti,
- pocit neklidu a neschopnost zůstat bez hnutí, neschopnost klidně sedět,
- akatzie (nepříjemný pocit vnitřního neklidu a nutková potřeba se neustále pohybovat),
- nekontrolované záškuby, trhavé nebo svíjivé pohyby,
- třes,
- bolest hlavy,
- únava,
- ospalost,
- točení hlavy,
- třes a rozmazané vidění,
- snížený počet stolic nebo obtíže s vyprazdňováním stolice,
- poruchy trávení,
- nevolnost,
- více slin v ústech, než je normální,
- zvracení,
- pocit únavy.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- snížené nebo zvýšené hladiny hormonu prolaktinu v krvi,
- příliš vysoké hladiny cukru v krvi,
- deprese,

- změněný nebo zvýšený sexuální zájem,
- nekontrolované pohyby úst, jazyka a končetin (tardivní dyskineze),
- svalová porucha způsobující kroutivé pohyby (dystonie),
- neklidné nohy,
- dvojité vidění,
- citlivost očí na světlo,
- rychlý srdeční tep,
- pokles krevního tlaku při postavení, který způsobuje závratě, točení hlavy nebo mdloby,
- škytávka.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení perorálního (užívaného ústy) aripiprazolu na trh, ale frekvence jejich výskytu není známa:

- nízké hladiny bílých krvinek,
- nízké hladiny krevních destiček,
- alergická reakce (např. otok úst, otok jazyka, obličeje a krku, svědění, kopřivka),
- nástup nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí),
- vysoká hladina cukru v krvi,
- nedostatek sodíku v krvi,
- nechutenství (anorexie),
- snížení tělesné hmotnosti,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- myšlenky na sebevraždu, pokus o sebevraždu a sebevražda,
- pocit agresivity,
- agitovanost (pohybový neklid),
- nervozita,
- kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence, mdloby (neuroleptický maligní syndrom),
- záchvat,
- serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly),
- poruchy řeči,
- fixace očních bulbů v jedné pozici,
- náhlé nevysvětlitelné úmrtí,
- život ohrožující nepravidelný srdeční tep,
- srdeční záchvat,
- zpomalený srdeční tep,
- 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 z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc),
- vysoký krevní tlak,
- mdloby,
- náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic (plicní infekce),
- stažení svalů v okolí hlasivek,
- zánět slinivky břišní,
- obtížné polykání,
- průjem,
- nepříjemné pocity v břiše,
- nepříjemné pocity v žaludku,
- selhání jater,
- zánět jater,
- zežloutnutí kůže a očního bělma,
- hlášené změny hodnot jaterních testů,

- kožní vyrážka,
 - citlivost kůže na světlo,
 - plešatost,
 - nadměrné pocení,
 - závažné alergické reakce, např. léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). DRESS se zpočátku projevuje potížemi podobnými chřipce a vyrážkou na obličeji, následně se objeví rozšíření vyrážky, vysoká teplota, zvětšení lymfatických uzlin, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krevních testech a nárůst počtu některých bílých krvinek (eozinofilie),
 - abnormální svalové selhání, které může vést k problémům s ledvinami,
 - svalová bolest,
 - ztuhlost,
 - mimovolní únik moči (inkontinence),
 - těžkosti s vyprazdňováním moči,
 - abstinenční syndrom u novorozenech dětí v případě užívání během těhotenství,
 - prodloužená a/nebo bolestivá erekce,
 - potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí,
 - bolest na hrudi,
 - pocení rukou, kotníků nebo chodidel,
 - v krevních testech: zvýšená nebo kolísající hladina cukru v krvi, zvýšený glykovaný hemoglobin,
 - neschopnost odolat nutkání, popudu či pokušení provádět činnost, která by mohla poškodit Vás nebo ostatní. Mezi tyto činnosti mohou patřit:
 - silné nutkání k nadměrnému hazardu i přes riziko vážných rodinných nebo osobních následků,
 - změněný nebo zvýšený zájem o sex a chování, které ve Vás nebo v ostatních budí zvýšené obavy, např. zvýšený sexuální apetit,
 - nekontrolovatelné nadměrné nakupování nebo utrácení,
 - záchvatovité přejídání (příjem velkého množství potravy za krátkou dobu) nebo nutkavé přejídání (příjem většího množství jídla, než je obvyklé a než je nutné pro zahnání hladu),
 - tendence potulovat se.
- Informujte prosím svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z těchto nežádoucích účinků. Váš lékař s Vámi probere možnosti, jak tyto nežádoucí účinky zvládat či je omezit.

U starších pacientů trpících demencí bylo hlášeno více smrtelných případů, když užívali aripiprazol. Kromě toho byly zaznamenány případy cévní mozkové příhody nebo tzv. „malé“ 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 (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů), a často se vyskytla bolest v horní části břicha, sucho v ústech, zvýšená tepová frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby, nekontrolované pohyby končetin a závratě, zejména při vstávání z lehu nebo sedu (mohou postihnout 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 za EXP. 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, fruktóza, glycerin, kyselina mléčná, methylparaben (E 218), propylenglykol, propylparaben (E 216), hydroxid sodný, sacharóza, čištěná voda, pomerančové aroma.

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 lahvích s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem o obsahu 50 ml, 150 ml nebo 480 ml v lahvi.

Každé balení obsahuje jednu lahev a kalibrovanou polypropylenovou odměrku a kalibrovanou dávkovací pipetu z polyethylenu nízké hustoty.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

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 Vám bude tento přípravek podáván, 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 podává
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 se používá k rychlé léčbě příznaků rozrušení a úzkostného chování, které se mohou vyskytnout u nemoci charakterizované příznaky jako jsou:

- slyšení, vidění a cítění věcí, které nejsou skutečné, podezřívavost, bludy, nesouvislá řeč, poruchy chování a emocionální oploštění. Lidé s těmito obtížemi se mohou také cítit depresivní, provinilí, úzkostní nebo nervózní.
- pocit povznesené nálady, pocit nadměrného množství energie, mnohem menší potřeba spánku než obvykle, překotná řeč a myšlenky a někdy výrazná podrážděnost.

Přípravek ABILIFY se používá, když léčba perorální formou přípravku není vhodná. Jakmile to bude možné, Váš lékař vám změni léčbu na perorální přípravek ABILIFY.

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

Nepoužívejte 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 poradte se svým lékařem

Během léčby aripirazolem byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte myšlenky nebo pocity, že si chcete ublížit.

Před léčbou přípravkem ABILIFY informujte svého lékaře, pokud máte:

- vysokou hladinu cukru v krvi (charakterizovanou příznaky jako je nadměrná žízeň, močení velkého množství moči, zvýšená chuť k jídlu a pocity slabosti) nebo výskyt cukrovky v rodině
- záchvaty, neboť kvůli nim Vás možná bude lékař chtít více sledovat
- samovolné, nepravidelné svalové záškuby, zejména v obličeji
- kardiovaskulární onemocnění (onemocnění srdce a oběhového systému), výskyt kardiovaskulárního onemocnění v rodině, cévní mozkovou příhodu nebo tzv. „malou“ cévní 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 u Vás dochází k nárůstu tělesné hmotnosti, objevují se u vás neobvyklé pohyby nebo spavost, která 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), musíte Vy nebo Vás pečovatel/příbuzný informovat Vašeho lékaře, jestliže jste prodělal(a) cévní mozkovou příhodu nebo tzv. „malou“ cévní 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 jakékoli myšlenky nebo pocity, že byste si mohl(a) ublížit. Během léčby aripiprazolem byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování.

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

Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaši rodinní příslušníci či ošetřovatelé zaznamenáte, že se u Vás objevuje nutkání nebo touha chovat se pro Vás neobvyklým způsobem a že nemůžete odolat nutkání, popudu či pokušení provádět některé činnosti, kterými byste mohl(a) poškodit sebe či ostatní. Tyto projevy jsou nazývány poruchy kontroly impulsů a může mezi ně patřit návykové hráčství, nadměrná konzumace jídla nebo nadměrné utrácení, abnormálně vysoký zájem o sex nebo zvýšený výskyt či intenzita sexuálních myšlenek a pocitů.

Lékař Vám možná bude muset snížit dávku, nebo přípravek vysadit.

Aripiprazol může způsobit ospalost, pokles krevního tlaku při vstávání, závratě a změny ve schopnosti pohybu a udržování rovnováhy, což může vést k pádům. Buďte opatrný(á), zejména pokud jste vyššího věku nebo nějak oslaben(a).

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k používání u dětí a dospívajících mladších 18 let. Není známo, zda je u těchto pacientů bezpečný a účinný.

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: přípravek ABILIFY může zvýšit účinek léků užívaných ke snížení krevního tlaku. Určitě svého lékaře informujte o tom, že užíváte léky ke kontrole krevního tlaku.

Podávání přípravku ABILIFY s některými léky může vyžadovat změnu dávku injekčního roztoku

přípravku ABILIFY. Je obzvlášť důležité informovat svého lékaře o tom, že užíváte:

- léky na úpravu srdečního rytmu (např. chinidin, amiodaron, flekainid)
- antidepresiva nebo rostlinné přípravky používané k léčbě deprese a úzkosti (např. fluoxetin, paroxetin, venlafaxin, třezalka tečkovaná)
- protiplísňové léky (např. ketokonazol, itrakonazol)
- některé léky k léčbě HIV infekce (např. efavirenz, nevirapin, inhibitory proteázy, např. indinavir, ritonavir)
- protikřečové léky používané k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- některá antibiotika používaná k léčbě tuberkulózy (rifabutin, rifampicin)

Tyto léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků nebo snižovat účinek přípravku ABILIFY; pokud máte při souběžném užívání těchto léků s přípravkem ABILIFY jakékoli neobvyklé příznaky, měl(a) byste kontaktovat lékaře.

Léky, které zvyšují hladinu serotoninu, se obvykle používají při problémech, jako je deprese, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulzivní choroba a sociální fobie, ale také při migréně a bolesti:

- triptany, tramadol a tryptofan, používané při stavech, jako je deprese, generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulzivní choroba (OCD) a sociální fobie, ale také migréna a bolest
- Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (jako je paroxetin a fluoxetin) používané při depresi, OCD, panice a úzkosti
- jiná antidepresiva (jako je venlafaxin a tryptofan) používaná k léčbě těžké deprese
- tricyklická antidepresiva (jako je klomipramin a amitriptylin) používaná při depresivním onemocnění
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) používaná jako rostlinný přípravek u mírné deprese
- silná analgetika (např. tramadol a pethidin) používaná k úlevě od bolesti
- triptany (jako je sumatriptan a zolmitriptan) používané k léčbě migrény

Tyto léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků; pokud máte při souběžném užívání těchto léků s přípravkem ABILIFY jakékoliv neobvyklé příznaky, musíte navštívit lékaře.

Kombinace přípravku ABILIFY 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

Tento přípravek lze podávat bez ohledu na jídlo.

Je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu.

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.

U novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek ABILIFY v posledním trimestru (poslední tři měsíce těhotenství) se mohou vyskytnout tyto příznaky: třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, spavost, neklid, problémy s dýcháním a potíže s příjmem potravy. Pokud se u Vašeho dítěte objeví jakýkoli z těchto příznaků, kontaktujte svého lékaře.

Pokud je Vám podáván přípravek ABILIFY, Váš lékař s Vámi prodiskutuje, zda byste měla kojit, a to s ohledem na přínos léčby pro Vás a s ohledem na přínos kojení pro Vaše dítě. Nesmíte dělat obojí. Promluvte si se svým lékařem o nejlepším způsobu, jak krmit Vaše dítě, pokud je Vám podáván tento lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby tímto léčivým přípravkem se mohou objevit závratě a problémy se zrakem (viz bod 4). To je nutné brát v úvahu v případech, kdy se vyžaduje plná ostražitost, např. při řízení automobilu nebo při obsluze strojů.

Přípravek ABILIFY obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek ABILIFY podává

Váš lékař rozhodne, jaké množství přípravku ABILIFY 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 je připraven k okamžitému použití. Lékař nebo sestra Vám vstříkne příslušné množství roztoku do svalu.

Jestliže Vám bude podáno více přípravku ABILIFY, než je zapotřebí

Tento lék Vám bude podáván pod lékařským dohledem; je proto nepravděpodobné, že by Vám bylo aplikováno příliš mnoho léku. Pokud navštěvujete více než jednoho lékaře, řekněte jim, že dostáváte přípravek ABILIFY.

Pacienti, kterým bylo podáno příliš mnoho aripiprazolu, pozorovali následující příznaky:

- zrychlený srdeční tep, agitovanost/agresivitu, problémy s řečí,
- neobvyklé pohyby (zejména tváře nebo jazyka) a sníženou úroveň vědomí.

Další příznaky mohou být:

- akutní zmatenost, záchvaty (epilepsie), kóma (bezvědomí), kombinace horečky, zrychleného dechu, pocení,
- ztuhlost svalů a netečnost nebo ospalost; pomalejší dýchání, dušení, vysoký nebo nízký krevní tlak, abnormální srdeční rytmus.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo navštivte nemocnici, pokud pozorujete cokoliv z výše uvedeného.

Pokud vynecháte injekci přípravku ABILIFY

Je důležité, abyste svou plánovanou dávku nevynechal(a). Pokud injekci vynecháte, měl(a) byste kontaktovat svého lékaře a dohodnout se na další injekci v co nejkratším termínu.

Jestliže Vám přestane být podáván přípravek ABILIFY

Nepřerušujte léčbu jen proto, že se cítíte lépe. Je důležité, abyste pokračoval(a) v podávání přípravku ABILIFY injekční roztok tak dlouho, jak Vám sdělil lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

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):

- diabetes mellitus (cukrovka),
- poruchy spánku,
- pocit úzkosti,
- pocit neklidu a neschopnost zůstat bez hnutí, neschopnost klidně sedět,
- akatizie (nepříjemný pocit vnitřního neklidu a nutková potřeba se neustále pohybovat),
- nekontrolované záškuby, trhavé nebo svíjivé pohyby,
- třes,
- bolest hlavy,
- únava,
- ospalost,
- točení hlavy,
- třes a rozmazané vidění,
- snížený počet stolic nebo obtíže s vyprazdňováním stolice,
- poruchy trávení,
- nevolnost,
- více slin v ústech, než je normální,
- zvracení,
- pocit únavy.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- snížené nebo zvýšené hladiny hormonu prolaktinu v krvi,
- příliš vysoké hladiny cukru v krvi,
- deprese,
- změněný nebo zvýšený sexuální zájem,
- nekontrolované pohyby úst, jazyka a končetin (tardivní dyskineze),
- svalová porucha způsobující kroutivé pohyby (dystonie),
- neklidné nohy,
- dvojité vidění,
- citlivost očí na světlo,
- rychlý srdeční tep,
- zvýšený diastolický krevní tlak,
- pokles krevního tlaku při postavení, který způsobuje závratě, točení hlavy nebo mdloby,
- škytavka,
- sucho v ústech.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení perorálního (užívaného ústy) aripiprazolu na trh, ale frekvence jejich výskytu není známa:

- nízké hladiny bílých krvinek,
- nízké hladiny krevních destiček,
- alergická reakce (např. otok úst, otok jazyka, obličej a krku, svědění, kopřivka),
- nástup nebo zhoršení cukrovky, ketoacidóza (ketolátky v krvi a moči) nebo kóma (bezvědomí),
- vysoká hladina cukru v krvi,
- nedostatek sodíku v krvi,
- nechutenství (anorexie),
- snížení tělesné hmotnosti,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- myšlenky na sebevraždu, pokus o sebevraždu a sebevražda,
- pocit agresivity,

- agitovanost (pohybový neklid),
- nervozita,
- kombinace horečky, svalové ztuhlosti, zrychleného dýchání, pocení, sníženého vědomí a náhlých změn krevního tlaku a tepové frekvence, mdloby (neuroleptický maligní syndrom),
- záchvat,
- serotoninový syndrom (reakce, která může způsobit pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo ztuhlé svaly),
- poruchy řeči,
- fixace očních bulbů v jedné pozici,
- náhlé nevysvětlitelné úmrtí,
- život ohrožující nepravidelný srdeční tep,
- srdeční záchvat,
- zpomalený srdeční tep,
- 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 z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc),
- vysoký krevní tlak,
- mdloby,
- náhodné vdechnutí jídla s rizikem vzniku zápalu plic (plicní infekce),
- stažení svalů v okolí hlasivek,
- zánět slinivky břišní,
- obtížné polykání,
- průjem,
- nepříjemné pocity v břiše,
- nepříjemné pocity v žaludku,
- selhání jater,
- zánět jater,
- zežloutnutí kůže a očního bělma,
- hlášené změny hodnot jaterních testů,
- kožní vyrážka,
- citlivost kůže na světlo,
- plešatost,
- nadměrné pocení,
- závažné alergické reakce, např. léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). DRESS se zpočátku projevuje potížemi podobnými chřipce a vyrážkou na obličeji, následně se objeví rozšíření vyrážky, vysoká teplota, zvětšení lymfatických uzlin, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krevních testech a nárůst počtu některých bílých krvinek (eozinofilie),
- abnormální svalové selhání, které může vést k problémům s ledvinami,
- svalová bolest,
- ztuhlost,
- mimovolní únik moči (inkontinence),
- těžkosti s vyprazdňováním moči,
- abstinenční syndrom u novorozenečků v případě užívání během těhotenství,
- prodloužená a/nebo bolestivá erekce,
- potíže s regulací tělesné teploty nebo přehřátí,
- bolest na hrudi,
- pocení rukou, kotníků nebo chodidel,
- v krevních testech: zvýšená nebo kolísající hladina cukru v krvi, zvýšený glykovaný hemoglobin,
- neschopnost odolat nutkání, popudu či pokušení provádět činnost, která by mohla poškodit Vás nebo ostatní. Mezi tyto činnosti mohou patřit:
 - silné nutkání k nadměrnému hazardu i přes riziko vážných rodinných nebo osobních následků,

- změněný nebo zvýšený zájem o sex a chování, které ve Vás nebo v ostatních budí zvýšené obavy, např. zvýšený sexuální apetit,
- nekontrolovatelné nadměrné nakupování nebo utrácení,
- záchvatovité přejídání (příjem velkého množství potravy za krátkou dobu) nebo nutkavé přejídání (příjem většího množství jídla, než je obvyklé a než je nutné pro zahnání hladu),
- tendence potulovat se.

Informujte prosím svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z těchto nežádoucích účinků. Váš lékař s Vámi probere možnosti, jak tyto nežádoucí účinky zvládat či je omezit.

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

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. 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 za EXP. 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 sulfobutylbetadex (SBECD), kyselina vinná, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek ABILIFY vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ABILIFY injekční roztok je čirý bezbarvý vodnatý roztok.

Každá krabička obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku typu I na jedno použití se zátkou z butylové pryže a s odtrhovacím hliníkovým těsněním.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam

Nizozemsko

Výrobce

Zambon S.p.A.
Via della Chimica, 9
I-36100 Vicenza(VI)
Itálie

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

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κόπος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

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