

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
v předplněné injekční stříkačce
Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Jedna injekční lahvička obsahuje aripiprazolum 300 mg.

Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Jedna injekční lahvička obsahuje aripiprazolum 400 mg.

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje aripiprazolum 300 mg.

Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje aripiprazolum 400 mg.

Po rekonstituci jeden ml suspenze obsahuje aripiprazolum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Prášek: bílý až téměř bílý

Rozpouštědlo: čirý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Abilify Maintena je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných pomocí perorálně podávaného aripiprazolu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

U pacientů, kteří nikdy neužívali aripiprazol, musí být před zahájením léčby pomocí Abilify Maintena zjištěna snášenlivost perorálně podávaného aripiprazolu.

Titrace dávky není u přípravku Abilify Maintena nutná.

Počáteční dávku lze podat jedním z následujících dvou režimů:

- Zahájení jednou injekcí: V den zahájení léčby podejte jednu injekci se 400 mg přípravku Abilify Maintena a pokračujte v léčbě perorálním aripiprazolem v dávce 10 až 20 mg denně po 14denní období, aby se v organismu udržela terapeutická koncentrace aripiprazolu dosažená při zahájení léčby.
- Zahájení dvěma injekcemi: V den zahájení léčby podejte do různých míst (viz způsob podání) dvě samostatné injekce se 400 mg přípravku Abilify Maintena spolu s jednou 20mg dávkou perorálního aripiprazolu.

Po úvodní injekci je doporučená udržovací dávka přípravku Abilify Maintena 400 mg. Abilify Maintena se podává jednou měsíčně jako jedna injekce (nejdříve 26 dnů po předchozí injekci).

Pokud se při dávce 400 mg vyskytnou nežádoucí účinky, má se zvážit snížení dávky na 300 mg jednou měsíčně.

Vynechané dávky

Vynechané dávky	
Načasování vynechané dávky	Postup
Pokud se vynechá 2. nebo 3. dávka a pokud je doba od poslední injekce:	
> 4 týdny a < 5 týdnů	Podejte injekci co nejdříve a pak pokračujte v režimu injekcí jednou měsíčně.
> 5 týdnů	Podejte jednorázově jednu nebo dvě samostatné injekce současně s jednou 20mg dávkou perorálního aripiprazolu; následně podávejte perorální aripiprazol po dobu čtrnácti dní. Dále je třeba pokračovat v měsíčním podávání injekcí podle plánu.
Pokud se vynechá 4. nebo jakákoliv další následná dávka (tj. po dosažení ustáleného stavu) a pokud je doba od poslední injekce:	
> 4 týdny a < 6 týdnů	Podejte injekci co nejdříve a pak pokračujte v režimu injekcí jednou měsíčně.
> 6 týdnů	Podejte jednorázově jednu nebo dvě samostatné injekce současně s jednou 20mg dávkou perorálního aripiprazolu; následně podávejte perorální aripiprazol po dobu čtrnácti dní. Dále je třeba pokračovat v měsíčním podávání injekcí podle plánu.

Zvláštní populace

Starší osoby

Bezpečnost a účinnost přípravku Abilify Maintena v léčbě schizofrenie u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování (viz bod 5.2).

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. U těchto pacientů se dávkování má řídit opatrně. Má být upřednostněna perorální forma (viz bod 5.2).

Osoby se známým pomalým metabolismem CYP2D6

U pacientů se známým pomalým metabolismem CYP2D6:

- Zahájení jednou injekcí: Počáteční dávka má být 300 mg přípravku Abilify Maintena, pak se pokračuje v léčbě perorálním aripiprazolem, a to jednou denně v předepsané dávce po čtrnáctidenní období.
- Zahájení dvěma injekcemi: Léčbu je třeba zahájit dvěma samostatnými injekcemi po 300 mg přípravku Abilify Maintena (viz způsob podání) spolu s jednou dávkou perorálního aripiprazolu v dříve předepsaném množství.

Pokud je známo, že pacient je pomalý metabolizátor CYP2D6 a současně užívá silný inhibitor CYP3A4:

- Zahájení jednou injekcí: Počáteční dávku je třeba snížit na 200 mg (viz bod 4.5) a pokračovat v léčbě perorálním aripiprazolem, a to jednou denně v předepsané dávce po čtrnáctidenní období.
- Pokud je známo, že je pacient pomalým metabolizátorem CYP2D6 a užívá silný inhibitor CYP3A4, dvě úvodní injekce nejsou vhodné.

Po úvodní injekci pokračujte doporučenou udržovací dávkou přípravku Abilify Maintena, jak je uvedeno v tabulce níže. Přípravek Abilify Maintena je třeba podávat ve formě jednorázové injekce jednou měsíčně (ne dříve než 26 dní po injekci předchozí).

Úpravy udržovací dávky z důvodu interakcí s inhibitory CYP2D6 a/nebo inhibitory CYP3A4 a/nebo induktory CYP3A4

Úpravy udržovací dávky musí být provedeny u pacientů současně užívajících silné inhibitory CYP3A4 nebo silné inhibitory CYP2D6 po dobu delší než 14 dnů. Pokud se inhibitor CYP3A4 nebo inhibitor CYP2D6 přestane užívat, dávkování může být zvýšeno na předchozí dávku (viz bod 4.5). V případech nežádoucích účinků navzdory úpravě dávky přípravku Abilify Maintena má být znovu vyhodnocena nutnost současného používání inhibitoru CYP2D6 nebo CYP3A4.

Induktory CYP3A4 se nemají podávat současně s přípravkem Abilify Maintena po dobu delší než 14 dnů, protože hladiny aripiprazolu v krvi se sníží a mohou se snížit až pod účinnou mez (viz bod 4.5).

Úpravy udržovacích dávek přípravku Abilify Maintena u pacientů, kteří současně užívají silné inhibitory CYP2D6, silné inhibitory CYP3A4 a/nebo induktory CYP3A4 po dobu delší než 14 dnů

	Upravená dávka
Pacienti užívající 400 mg přípravku Abilify Maintena	
Silné inhibitory CYP2D6 nebo silné inhibitory CYP3A4	300 mg
Silné inhibitory CYP2D6 a silné inhibitory CYP3A4	200 mg*
Induktory CYP3A4	Vyhněte se užívání
Pacienti užívající 300 mg přípravku Abilify Maintena	
Silné inhibitory CYP2D6 nebo silné inhibitory CYP3A4	200 mg*
Silné inhibitory CYP2D6 a silné inhibitory CYP3A4	160 mg*
Induktory CYP3A4	Vyhněte se užívání

* Upravených dávek 200 mg a 160 mg je dosaženo pouze použitím prášku Abilify Maintena a rozpouštědla pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek Abilify Maintena je určen pouze k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat intravenózně nebo subkutánně. Má ho podávat pouze zdravotnický pracovník.

Suspenze se má aplikovat pomalu v jedné injekci do hýžděového nebo deltového svalu (dávky se nesmí dělit). Je třeba dbát na to, aby se injekce náhodně neaplikovala do cévy.

Pokud má být léčba zahájena dvěma injekcemi, aplikujte je do dvou různých míst ve dvou různých svaích. Neaplikujte obě do stejného deltového nebo hýžděového svalu. Pokud je pacient pomalým metabolizátorem CYP2D6, aplikujte přípravek do dvou různých deltových svalů nebo do jednoho deltového a jednoho hýžděového svalu. Neaplikujte injekci do obou hýžděových svalů.

Úplné pokyny k použití a zacházení s přípravkem Abilify Maintena jsou uvedeny v příbalové informaci (informace určené pro zdravotnické pracovníky).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

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.

Použití u pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy

Abilify Maintena se nesmí používat při ošetřování pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy, kdy je okamžitě nutno dostat příznaky pod kontrolu.

Suicidalita

Výskyt sebevražedného chování je vlastní psychotickým onemocněním a v některých případech byl hlášen časně po zahájení nebo změně antipsychotické léčby včetně léčby aripiprazolem (viz bod 4.8). U vysoce rizikových pacientů má být antipsychotická léčba provázena důkladným dohledem.

Kardiovaskulární onemocnění

Aripiprazolu se má používat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu nebo ischemická choroba srdeční, srdeční selhání nebo abnormality převodu v anamnéze), s cerebrovaskulárním onemocněním, se stavy, které by mohly pacienty predisponovat k hypotenzi (dehydratace, hypovolemie a léčba antihypertenzivy) nebo hypertenzi včetně akcelerované nebo maligní. V souvislosti s užíváním antipsychotik byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (venous thromboembolism, VTE). Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často vyskytují získané rizikové faktory pro VTE, mají být před a během léčby aripiprazolem rozpoznány všechny možné rizikové faktory pro VTE a mají být provedena preventivní opatření (viz bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích léčby s perorálně podávaným aripiprazolem byla incidence prodloužení QT intervalu srovnatelná s placebem. Aripiprazol se má používat s opatrností u pacientů s prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze (viz bod 4.8).

Tardivní dyskineze

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

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků související s antipsychotiky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexii, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy nestability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, pocení a srdeční dysrytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Avšak byly hlášeny také případy, kdy zvýšení kreatinfosfokinázy a rhabdomyolýza nebyly jednoznačně 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 (viz bod 4.8).

Epileptické záchvaty

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

Starší pacienti s psychózou spojenou s demencí

Zvýšená mortalita

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s perorálně užívaným aripiprazolem u starších pacientů s psychózou spojenou s Alzheimerovou nemocí (n = 938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 5699 let) měli pacienti léčení aripiprazolem zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s placebem. Úmrtnost ve skupině pacientů léčených perorálně podávaným aripiprazolem byla 3,5 % ve srovnání s 1,7 % v placebo skupině. Ačkoliv příčiny úmrtí byly různé, zdá se, že většina úmrtí byla buď původu kardiovaskulárního (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekčního (např. pneumonie) (viz bod 4.8).

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky

Ve stejných studiích s perorálně podávaným aripiprazolem byly u pacientů (průměrný věk: 84 let; rozpětí: 7888 let) zaznamenány cerebrovaskulární nežádoucí účinky (např. cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka) včetně úmrtí. Celkově byly v těchto studiích u pacientů léčených perorálně podávaným aripiprazolem zaznamenány cerebrovaskulární nežádoucí účinky u 1,3 % pacientů ve srovnání s 0,6 % pacientů v placebo skupině. Tento rozdíl nebyl statisticky významný. Avšak v jedné z těchto studií s fixní dávkou byl signifikantní vztah mezi dávkou a výskytem cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u pacientů léčených aripiprazolem (viz bod 4.8).

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

Hyperglykemie a diabetes mellitus

Hyperglykemie, v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou nebo hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím, byla zaznamenána u pacientů léčených aripiprazolem. Rizikové faktory, které mohou predisponovat pacienty k těžkým komplikacím, zahrnují obezitu a výskyt diabetu v rodinné anamnéze. Pacienti léčení aripiprazolem mají být sledováni kvůli známkám a příznakům hyperglykemie (např. 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

U aripiprazolu se mohou objevit hypersenzitivní reakce, vyznačující se alergickými příznaky (viz bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Zvýšení tělesné hmotnosti, které může vést k závažným komplikacím, je často zaznamenáno u pacientů se schizofrenií kvůli užívání antipsychotik, o nichž je známo, že způsobují zvýšení tělesné hmotnosti, kvůli komorbiditám a kvůli nevhodnému životnímu stylu. Během postmarketingového sledování bylo u pacientů, kterým byl předepsán perorálně užívaný aripiprazol, zaznamenáno zvýšení tělesné hmotnosti. Pokud k němu dojde, je obvykle spojeno s významnými rizikovými faktory, jako jsou diabetes v anamnéze, onemocnění štítné žlázy nebo adenom hypofýzy. V klinických studiích nebylo prokázáno, že aripiprazol způsobuje klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti (viz bod 4.8).

Dysfagie

Ezofageální dysmotilita a aspirace byly pozorovány ve spojení s aripiprazolem. Aripiprazol má být užíván s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Patologické hráčství a poruchy kontroly impulzivního chování

Pacienti mohou při užívání aripiprazolu pociťovat větší nutkání, zejména k hazardnímu hraní, a neschopnost tato nutkání kontrolovat. Jiná hlášená nutkání zahrnují: zvýšená sexuální nutkání, nutkavé nakupování, záchvatovité nebo kompulzivní přejídání se a jiné impulzivní a kompulzivní chování. Je důležité, aby se osoby, které lék předepisují, konkrétně zeptaly pacientů nebo jejich pečovatелů na rozvoj nových nebo zesílení stávajících nutkání v oblasti hráčství, sexuálních nutkání, kompulzivního nakupování, záchvatovitého nebo kompulzivního přejídání se nebo jiných nutkání během léčby aripiprazolem. Je třeba mít na paměti, že příznaky 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 léčivý přípravek vysazen. Pokud nejsou poruchy kontroly impulzivního chování rozpoznány, mohou vést k újmě u pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta rozvinou taková nutkání, zvažte snížení dávky nebo vysazení léčivého přípravku (viz bod 4.8).

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).

Sodík

Abilify Maintena obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro přípravek Abilify Maintena nebyly prováděny žádné studie interakcí. Informace uvedené níže byly převzaty ze studií s perorálně podávaným aripiprazolem.

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenziv kvůli svému antagonismu k α 1adrenerním receptorům.

Vzhledem k primárnímu účinku aripiprazolu na CNS je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost, pokud je aripiprazol podáván 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 současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval nebo způsobují nerovnováhu elektrolytů, je nutné postupovat s opatrností.

Možnost ovlivnění aripiprazolu jinými léčivými přípravky

Chinidin a jiné silné inhibitory CYP2D6

V klinické studii s perorálně podávaným aripiprazolem u zdravých subjektů zvýšil silný inhibitor CYP2D6 (chinidin) hodnoty AUC aripiprazolu o 107 %, zatímco hodnota C_{max} se nezměnila. Hodnoty AUC a C_{max} aktivního metabolitu, dehydroaripiprazolu, byly sníženy o 32 %, resp. o 47 %. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP2D6, jako je fluoxetin a paroxetin, mají podobný účinek, a tudíž by se mělo použít podobné snížení dávkování (viz bod 4.2).

Ketokonazol a jiné silné inhibitory CYP3A4

V klinické studii s perorálně podávaným 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 (viz bod 4.2). Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných CYP3A4 inhibitorů s aripiprazolem, možný přínos pro pacienta má převážet možná rizika. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP3A4, jako je itrakonazol a inhibitory HIV proteáz, mají podobný účinek, a proto se má použít podobné snížení dávkování (viz bod 4.2). Po vysazení inhibitorů CYP2D6 nebo CYP3A4 se dávka aripiprazolu má zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení současné terapie. Při současném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem) nebo CYP2D6 (např. escitalopram) s aripiprazolem lze očekávat mírné zvýšení koncentrací aripiprazolu v plazmě.

Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4

Při současném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a perorálně podávaného aripiprazolu pacientům se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro aripiprazol o 68 % resp. 73 % nižší ve srovnání s podáváním samotného perorálního aripiprazolu (30 mg). Obdobně byly geometrické průměry hodnot C_{max} a AUC pro dehydroaripiprazol po podání karbamazepinu o 69 %, resp. 71 % nižší než ty, které byly zjištěny po léčbě samotným perorálně podávaným aripiprazolem. Je-li přípravek Abilify Maintena podáván současně s ostatními induktory CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka), lze očekávat, že mají podobné účinky. Současné podávání induktorů CYP3A4 s přípravkem Abilify Maintena není vhodné, protože se snižují hladiny aripiprazolu v krvi a mohou se snížit až pod účinnou mez.

Serotoninový syndrom

Byly hlášeny případy serotoninového syndromu u pacientů užívajících aripiprazol; možné známky a příznaky tohoto stavu se mohou objevit zejména při současném užívání s jinými serotonergními léčivými přípravky, jako jsou SSRI/SNRI, nebo s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že zvyšují koncentrace aripiprazolu (viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní a dobře kontrolované studie aripiprazolu u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nemohla být stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientky musí být poučeny, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo otěhotnět v průběhu léčby aripiprazolem zamýšlejí. Vzhledem k nedostatečným informacím o bezpečnosti u lidí a vzhledem k výsledkům reprodukčních studií na zvířatech by se tento lék neměl během těhotenství užívat, aniž by očekávaný přínos jasně odůvodnil potenciální riziko pro plod.

Lékaři předepisující přípravek Abilify Maintena si mají být vědomi jeho dlouhodobého působení.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně aripiprazolu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové příznaky a/nebo příznaky z vysazení, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při krmení. Novorozenci proto musí být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Kojení

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

Fertilita

Na základě údajů ze studií reprodukční toxicity aripiprazol nenarušil fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené u $\geq 5\%$ pacientů v dvojitě zaslepených dlouhodobých studiích s přípravkem Abilify Maintena, zahrnovaly zvýšení tělesné hmotnosti (9,0 %), akatizii (7,9 %), insomnii (5,8 %) a bolest v místě injekce (5,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Incidence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou aripiprazolem jsou uvedeny v tabulce níže. Tabulka vychází z nežádoucích účinků hlášených během klinických studií a/nebo po uvedení přípravku na trh.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četností; 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.

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

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie Anemie Trombocytopenie Snížený počet neutrofilů Snížený počet leukocytů	Leukopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, včetně zduřelého jazyka, edému jazyka, edému obličeje, pruritu nebo kopřivky)
Endokrinní poruchy		Snížená hladina prolaktinu v krvi Hyperprolaktinemie	Diabetické hyperosmolární kóma Diabetická ketoacidóza

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení tělesné hmotnosti Diabetes mellitus Snížení tělesné hmotnosti	Hyperglykemie Hypercholesterolemie Hyperinzulinemie Hyperlipidemie Hypertriglyceridemie Porucha chuti k jídlu	Anorexie Hyponatremie
Psychiatrické poruchy	Agitovanost Úzkost Neklid Insomnie	Sebevražedná představa Psychotická porucha Halucinace Blud Hypersexualita Panická reakce Deprese Afektivní labilita Apatie Dysforie Porucha spánku Bruxismus Snížené libido Změněná nálada	Dokonaná sebevražda Sebevražedný pokus Patologické hráčství Poruchy kontroly impulzivního chování Záchvatovité přejídání se Kompulzivní nakupování Poriománie Nervozita Agresivita
Poruchy nervového systému	Extrapyramidová porucha Akatizie Tremor Dyskineze Sedace Somnolence Závrať Bolest hlavy	Dystonie Tardivní dyskineze Parkinsonismus Porucha pohybu Psychomotorická hyperaktivita Syndrom neklidných nohou Fenomén ozubeného kola Hypertonie Bradykineze Slinění Dysgeuzie Parosmie	Neuroleptický maligní syndrom Grand mal záchvat Serotoninový syndrom Porucha řeči
Poruchy oka		Okulogyrická krize Rozmazané vidění Bolest oka Diplopie Fotofobie	
Srdeční poruchy		Komorové extrasystoly Bradykardie Tachykardie Snížení amplitudy T vlny na elektrokardiogramu Abnormální elektrokardiogram Inverze T vlny na elektrokardiogramu	Náhlá nevysvětlitelná smrt Srdeční zástava Torsades de pointes Komorové arytmie Prodloužení QT intervalu
Cévní poruchy		Hypertenze Ortostatická hypotenze Zvýšený krevní tlak	Synkopa Žilní tromboembolismus (včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy)

	Časté	Méně časté	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel Škytavka	Orofaryngeální spasmus Laryngospasmus Aspirační pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Gastroesofageální reflux Dyspepsie Zvracení Diarea Nauzea Bolest v epigastriu Břišní diskomfort Obstipace Časté vyprazdňování střev Hypersekrece slin	Pankreatitida Dysfagie
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální funkční jaterní test Zvýšené jaterní enzymy Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšený bilirubin v krvi Zvýšená aspartátaminotransferáza	Selhání jater Ikterus Hepatitida Zvýšená alkalická fosfatáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie Akné Rosacea Ekzém Kožní indurace	Vyrážka Fotosenzitivní reakce Hyperhidróza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální ztuhlost	Svalová rigidita Svalové spasmy Svalové fascikulace Tuhost svalů Myalgie Bolest v končetině Artralgie Bolest zad Omezená kloubní hybnost Rigidita šíje Trismus	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza Glykosurie	Močová retence Močová inkontinence
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím			Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)

	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	Galaktorea Gynekomastie Cítlivost prsu Vulvovaginální suchost	Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě injekce Indurace v místě injekce Únava	Pyrexie Astenie Porucha chůze Hrudní diskomfort Reakce v místě injekce Erytém v místě injekce Zduření v místě injekce Diskomfort v místě injekce Pruritus v místě injekce Žízeň Pomalost	Porucha termoregulace (tj. hypotermie, pyrexie) Bolest na hrudi Periferní otok
Vyšetření	Zvýšená kreatinfosfokináz a v krvi	Zvýšená glykemie Snížená glykemie Zvýšený glykosylovaný hemoglobin Zvýšený obvod pasu Snížený cholesterol v krvi Snížené triglyceridy v krvi	Kolísání hladiny glukózy v krvi

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

Během dvojité zaslepených kontrolovaných fází dvou dlouhodobých studií byly pozorovány reakce v místě injekce; byly obecně lehké až středně těžké a během času vymizely. Bolest v místě injekce (incidence 5,1 %) měla střední hodnotu výskytu 2. den po aplikaci injekce a střední hodnotu doby trvání 4 dny.

V otevřené studii srovnávající biodostupnost přípravku Abilify Maintena podávaného do deltového nebo gluteálního svalu byly reakce v místě aplikace injekce mírně častější v případě aplikace do deltového svalu. Většina z nich byla lehká a zlepšila se při následných injekcích. Při srovnání se studiemi, kdy byl přípravek Abilify Maintena injekčně aplikován do gluteálního svalu, byl opakovaný výskyt bolesti v místě aplikace častější v případě aplikace do deltového svalu.

Leukopenie

Neutropenie byla hlášena v klinickém programu s přípravkem Abilify Maintena, obvykle začínala okolo 16. dne po první injekci a trvala průměrně 18 dnů.

Extrapramidové symptomy (EPS)

Ve studiích byl u stabilních pacientů se schizofrenií přípravek Abilify Maintena spojen s vyšší frekvencí výskytu příznaků EPS (18,4 %) než u léčby perorálním aripiprazolem (11,7 %). Akatizie byla nejčastěji pozorovaným symptomem (8,2 %), obvykle začínala kolem 10. dne po první injekci a trvala průměrně 56 dnů. U subjektů s akatizií byla obvykle nasazena léčba anticholinergiky, primárně benzatropin-mesylát a trihexyfenidyl. Méně často byl ke zvládnutí akatizie podáván propranolol nebo benzodiazepiny (klonazepam a diazepam). Ve frekvenci výskytu následoval parkinsonismus v míře 6,9 % u přípravku Abilify Maintena, 4,15 % u aripiprazolu 1030 mg v tabletové formě a 3,0 % u placebo.

Dystonie

Účinky terapeutické skupiny: Symptomy dystonie, dlouhotrvající abnormální kontrakce svalových skupin, se mohou objevit u citlivých jedinců během několika prvních dnů léčby. Mezi symptomy dystonie patří: křeče krčních svalů, někdy progredující až do ztuhlosti hrdla, potíží s polykáním, obtížného dýchání a/nebo protruze jazyka. Zatímco se mohou tyto příznaky objevit při nízkých

dávkách, objevují se častěji a s větší závažností u vysoce účinných a ve vyšších dávkách podávaných antipsychotik první generace. Zvýšené riziko akutní dystonie bylo pozorováno u mužů a mladších věkových skupin.

Tělesná hmotnost

Během dvojité zaslepené fáze s aktivní kontrolou 38týdenní dlouhodobé studie byla incidence nárůstu tělesné hmotnosti $\geq 7\%$ mezi počáteční a poslední návštěvou 9,5 % u přípravku Abilify Maintena a 11,7 % u perorálních 1030mg tablet aripiprazolu. Incidence snížení tělesné hmotnosti $\geq 7\%$ od počáteční po poslední návštěvu byla 10,2 % u Abilify Maintena a 4,5 % u perorálních 1030mg tablet aripiprazolu. Během dvojité zaslepené, placebem kontrolované fáze 52týdenní dlouhodobé studie byla incidence nárůstu tělesné hmotnosti $\geq 7\%$ od počátečního stavu po poslední návštěvu 6,4 % u přípravku Abilify Maintena a 5,2 % u placeba. Incidence snížení tělesné hmotnosti $\geq 7\%$ od počátečního stavu po poslední návštěvu byla 6,4 % u přípravku Abilify Maintena a 6,7 % u placeba. Během dvojité zaslepené léčby byla střední hodnota změny tělesné hmotnosti od počáteční po poslední návštěvu $-0,2$ kg u přípravku Abilify Maintena a $-0,4$ kg u placeba ($p = 0,812$).

Prolaktin

V klinických studiích pro schválené indikace a po uvedení přípravku na trh bylo u aripiprazolu pozorováno jak zvýšení, tak snížení hladiny prolaktinu v séru ve srovnání s počátečním stavem (bod 5.1).

Patologické hráčství a jiné poruchy kontroly impulzivního chování

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

Simulace nekontrolovaného uvolnění léčivé látky ukázala, že předpokládaný medián koncentrace aripiprazolu dosahuje vrcholu 4 500 ng/ml nebo přibližně 9násobku horní terapeutické hranice. V případě nekontrolovaného uvolnění léčivé látky se předpokládá, že koncentrace aripiprazolu rychle klesají na horní limit terapeutického okna asi po 3 dnech. Po 7 dnech střední koncentrace aripiprazolu dále klesají na koncentrace odpovídající depotní i.m. dávce bez nekontrolovaného uvolnění léčivé látky. U parenterálního podání je předávkování méně pravděpodobné než u perorálně podávaných léčivých přípravků, referenční informace pro předávkování perorálním podáním aripiprazolu jsou uvedeny níže.

Známky a příznaky

V klinických studiích a v postmarketingových zkušenostech bylo pozorováno náhodné nebo záměrné akutní předávkování samotným aripiprazolem u dospělých pacientů s hlášenými odhadovanými dávkami až 1 260 mg (41násobek nejvyšší doporučené denní dávky aripiprazolu) bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky důležité známky a příznaky zahrnovaly letargii, zvýšení krevního tlaku, somnolenci, tachykardii, nauzeu, zvracení a průjem. Kromě toho bylo hlášeno náhodné předávkování samotným aripiprazolem (do hodnoty 195 mg) u dětí bez fatálních následků.

Potenciálně medicínsky závažné hlášené příznaky zahrnovaly somnolenci, přechodnou ztrátu vědomí a extrapyramidové symptomy.

Léčba předávkování

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

Hemodialýza

Přestože 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 se děje prostřednictvím kombinace částečného agonismu dopaminových D₂ a serotoninových 5HT_{1A} receptorů a antagonismu serotoninových 5HT_{2A} receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a na zvířecích modelech dopaminergní hypoaktivity agonistické vlastnosti. Aripiprazol *in vitro* vykazuje vysokou vazebnou afinitu k dopaminovým D₂ a D₃, serotoninovým 5HT_{1A} a 5HT_{2A} receptorům, středně silnou afinitu k dopaminovým D₄, serotoninovým 5HT_{2C} a 5HT₇, alfa-1 adrenergním a histaminovým H₁ receptorům. Aripiprazol také vykazoval středně silnou vazebnou afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům. Některé další klinické účinky aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, než jsou subtypy dopaminových a serotoninových receptorů.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Udržovací léčba schizofrenie u dospělých

Účinnost přípravku Abilify Maintena v udržovací léčbě pacientů se schizofrenií byla stanovena ve dvou randomizovaných dvojitě zaslepených dlouhodobých studiích.

Pivotní studií byla 38týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie navržená za účelem prokázat účinnost, bezpečnost a snášenlivost tohoto léčivého přípravku, podávaného jako injekce jednou měsíčně ve srovnání s perorálními 1030mg tabletami aripiprazolu, podávanými jednou denně v udržovací léčbě u dospělých pacientů se schizofrenií. Tato studie se skládala ze screeningové fáze a 3 léčebných fází: konverzní fáze, fáze perorální stabilizace a dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované fáze.

Šest set šedesát dva pacientů vyhovujících pro 38týdenní, dvojitě zaslepenou, aktivně kontrolovanou fázi, bylo náhodně zařazeno v poměru 2:2:1 do jedné z 3 léčebných skupin dvojitě zaslepené léčby: 1) Abilify Maintena 2) stabilizační dávka perorálního aripiprazolu 1030 mg nebo 3) aripiprazol s dlouhodobým účinkem, injekční, 50 mg/25 mg. Injekční dávka aripiprazolu s dlouhodobým

účinkem, 50 mg/25 mg, byla zařazena jako nízká dávka aripiprazolu k testování kontrolní citlivosti pro design noninferiority.

Výsledky analýzy primárního cílového parametru účinnosti, odhadovaného podílu pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne dvojité zaslepené, aktivně kontrolované fáze prokázaly, že Abilify Maintena 400 mg/300 mg je noninferiorní vůči perorálním 1030mg tabletám aripiprazolu.

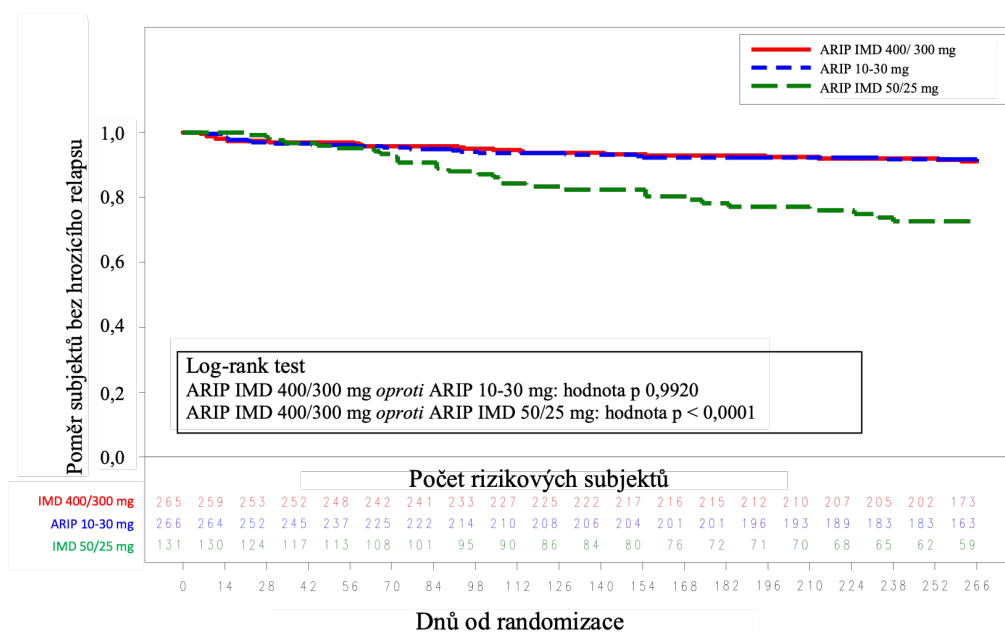
Odhadovaná míra relapsu do konce 26. týdne byla 7,12 % u přípravku Abilify Maintena a 7,76 % u perorálních 1030mg tablet aripiprazolu, rozdíl -0,64 %.

Interval spolehlivosti 95 % CI (-5,26, 3,99) pro rozdíl v odhadovaném podílu pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne vylučoval předem definovanou mez noninferiority 11,5 %. Proto je přípravek Abilify Maintena noninferiorní vůči perorálním 1030mg tabletám aripiprazolu.

Odhadovaný podíl pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne pro přípravek Abilify Maintena byl 7,12 %, což je statisticky významně méně než u injekčního aripiprazolu s dlouhodobým účinkem, 50 mg/25 mg (21,80 %; $p = 0,0006$). Proto byla stanovena superiorita přípravku Abilify Maintena oproti injekčnímu aripiprazolu s dlouhodobým účinkem, 50 mg/25 mg, a byla potvrzena validita designu studie.

Kaplanovy-Meierovy křivky času od randomizace k hrozícímu relapsu během 38týdenní, dvojité zaslepené aktivně kontrolované fáze u přípravku Abilify Maintena, u perorálního aripiprazolu 1030 mg a u injekčně podávaného aripiprazolu s dlouhodobým účinkem 50 mg/25 mg jsou uvedeny na obrázku 1.

Obrázek 1 Kaplanův-Meierův graf product-limit pro čas do zhoršení psychotických příznaků/ Hrozící relaps



POZNÁMKA: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena; ARIP 1030 mg = perorální aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = S dlouhodobým účinkem pro injekční aplikaci

Kromě toho je noninferiorita přípravku Abilify Maintena ve srovnání s perorálním aripiprazolem 1030 mg podpořena výsledky analýzy škály *Positive and Negative Syndrome Scale Score* (PANSS).

Tabulka 1 Celkové skóre PANSS – Změna mezi výchozí návštěvou a 38. týdnem LOCF: Randomizovaný vzorek účinnosti^{a, b}

<p>Celkové skóre PANSS – Změna mezi počáteční návštěvou a 38. týdnem LOCF: Randomizovaný vzorek účinnosti^{a, b}</p>

	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Perorální aripiprazol 1030 mg/den (n = 266)	Aripiprazol s dlouhodobým účinkem, injekční 50 mg/25 mg (n = 131)
Průměrná výchozí hodnota (SD)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Průměrná změna (SD)	1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
P-hodnota	Nevztahuje se	0,0272	0,0002

a: Záporná změna ve skóre naznačuje zlepšení.

b: Byli zařazeni pouze pacienti, kteří měli jak počáteční, tak alespoň jednu následnou hodnotu. P-hodnoty byly odvozeny ze srovnání pro změnu oproti počáteční hodnotě v rámci analýzy modelu kovariance, kde léčba byla členem a počáteční hodnota kovariátem.

Druhá studie byla 52týdenní, randomizovaná vysazovací dvojité zaslepená a byla provedena v USA u dospělých pacientů s aktuální diagnózou schizofrenie. Tato studie se skládala ze screeningové fáze a 4 léčebných fází: konverze, perorální stabilizace, stabilizace pomocí přípravku Abilify Maintena a dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná fáze. Pacienti splňující požadavek perorální stabilizace ve fázi perorální stabilizace byli zařazeni do podávání přípravku Abilify Maintena s jednoduchým zaslepením a zahájili fázi stabilizace pomocí přípravku Abilify Maintena minimálně po dobu 12 týdnů a maximálně po dobu 36 týdnů. Pacienti vyhovující pro dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou fázi byli náhodně zařazeni v poměru 2:1 do dvojité zaslepené léčby s přípravkem Abilify Maintena, resp. placebem.

Finální analýza účinnosti zahrnovala 403 randomizovaných pacientů a 80 zhoršení psychotických příznaků/hrozících relapsů. Ve skupině s placebem 39,6 % pacientů postoupilo k hrozícímu relapsu, zatímco u skupiny s přípravkem Abilify Maintena se hrozící relaps objevil u 10 % pacientů; tedy ve skupině s placebem bylo 5,03násobně vyšší riziko hrozícího relapsu.

Prolaktin

V dvojité zaslepené, aktivně kontrolované fázi 38týdenní studie došlo mezi počáteční a poslední návštěvou k střednímu poklesu hodnot prolaktinu ve skupině s přípravkem Abilify Maintena ($-0,33$ ng/ml) ve srovnání se střední hodnotou zvýšení ve skupině s perorálně podávanými 1030mg tabletami aripiprazolu ($0,79$ ng/ml; $p < 0,01$). Incidence u pacientů používajících přípravek Abilify Maintena s hladinami prolaktinu > 1 krát nad horní hranici normálních hodnot (ULN) v jakémkoliv hodnocení byla 5,4 % ve srovnání s 3,5 % pacientů, kteří užívali perorálně 1030mg tablety aripiprazolu. U mužů byla obecně vyšší incidence než u žen v každé léčebné skupině.

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované fázi 52týdenní studie došlo mezi počáteční a poslední návštěvou k střednímu poklesu hodnot prolaktinu ve skupině s přípravkem Abilify Maintena ($-0,38$ ng/ml) ve srovnání se střední hodnotou zvýšení ve skupině s placebem ($1,67$ ng/ml). Incidence u pacientů užívajících přípravek Abilify Maintena s hladinami prolaktinu > 1 krát nad horní hranici normálních hodnot (ULN) byla 1,9 % ve srovnání se 7,1 % pacientů s placebem.

Akutní léčba schizofrenie u dospělých

Účinnost přípravku Abilify Maintena u dospělých pacientů s akutním relapsem schizofrenie byla stanovena v krátkodobé (12týdenní), randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (n = 339).

Primární cílový parametr (změna celkového skóre PANSS z výchozí hodnoty do týdne 10) prokázal superioritu přípravku Abilify Maintena (n = 167) oproti placebo (n = 172).

Podobně jako u celkového skóre PANSS došlo ke zlepšení (snížení) skóre také v pozitivní a negativní dílčí škále PANSS oproti výchozí hodnotě.

Tabulka 2 Celkové skóre PANSS – Změna z výchozí hodnoty do 10. týdne: Randomizovaný vzorek účinnosti

Celkové skóre PANSS – Změna z výchozí hodnoty do 10. týdne: Randomizovaný vzorek účinnosti ^a		
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg	Placebo
Průměrná výchozí hodnota (SD)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
Průměrná hodnota změny LS (SE)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
P-hodnota	< 0,0001	
Rozdíl v léčbě^b (95 % CI)	-15,1 (-19,4; -10,8)	

^a Data byla podrobena analýze s použitím přístupu opakovaných měření modelováním smíšených efektů (Mixed-Effects Model Repeated-Measures Analysis - MMRM). Analýza zahrnovala pouze pacienty, kteří byli náhodně zařazeni k léčbě, byla jim podána minimálně jedna injekce a absolvovali základní a minimálně jedno následné hodnocení účinnosti.

^b Rozdíl (Abilify Maintena minus placebo) v nejmenších čtvercích znamená změnu oproti výchozímu stavu.

Přípravek Abilify Maintena také vykázal statisticky signifikantní zlepšení příznaků vyjádřených změnou skóre CGIS z výchozí hodnoty do týdne 10.

Osobní a sociální fungování bylo vyhodnoceno pomocí stupnice osobní a sociální výkonnosti (Personal and Social Performance, PSP). PSP je validovaná stupnice určená pro hodnocení lékařem, která hodnotí osobní a sociální fungování ve čtyřech oblastech: společensky prospěšné aktivity (např. práce a studium), osobní a sociální vztahy, péče o sebe sama a rušivé a agresivní chování. Byl prokázán statisticky signifikantní léčebný rozdíl ve prospěch přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg ve srovnání s placebem v týdnu 10 (+ 7,1; $p < 0,0001$; 95 % CI: 4,1; 10,1 s použitím modelu ANCOVA (LOCF)).

Bezpečnostní profil byl v souladu s profilem přípravku Abilify Maintena. Nicméně byly zaznamenány rozdíly oproti udržovací léčbě schizofrenie. V krátkodobé (12týdenní), randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii byla incidence zvýšení tělesné hmotnosti a akatizie u pacientů léčených přípravkem Abilify Maintena minimálně dvakrát vyšší než u placeba. Incidence zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$ z výchozí hodnoty do poslední návštěvy (týden 12) byla 21,5 % u přípravku Abilify Maintena ve srovnání s 8,5 % u skupiny s placebem. Akatizie byla nejčastěji pozorovaným příznakem EPS (Abilify Maintena 11,4 % a skupina s placebem 3,5 %).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Abilify Maintena u všech podskupin pediatrické populace se schizofrenií (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání přípravku Abilify Maintena je absorpce aripiprazolu do systémového oběhu pomalá a prodloužená v důsledku nízké rozpustnosti částic aripiprazolu. Průměrný poločas absorpce přípravku Abilify Maintena je 28 dnů. Absorpce aripiprazolu z i.m. depotní formy byla úplná v porovnání se standardní i.m. formou (okamžité uvolnění). Hodnoty upravené pro dávku C_{max} pro depotní formu byly přibližně 5 % C_{max} standardní i.m. formy. Po podání jedné dávky přípravku Abilify Maintena do deltového a hýžděového svalu byl rozsah absorpce (AUC) podobný u obou míst aplikace injekce, ale rychlost absorpce (C_{max}) byla vyšší po podání do deltového svalu. Po intramuskulární aplikaci několika dávek koncentrace aripiprazolu v plazmě postupně rostou do maximální koncentrace v plazmě se středním časem t_{max} 7 dnů v případě gluteálního svalu a 4 dnů v případě deltového svalu. Rovnovážného stavu koncentrací bylo u typického subjektu dosaženo čtvrtou dávkou při obou místech aplikace. Po injekcích přípravku Abilify Maintena v dávkách od 300 mg do 400 mg bylo pozorováno nižší než na dávce závislé zvýšení koncentrace aripiprazolu, dehydroaripiprazolu a hodnot AUC.

Distribuce

Na základě výsledků ze studií perorálního podávání aripiprazolu je aripiprazol široce 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 extenzivně 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, N-dealkylace je katalyzována pomocí CYP3A4. Aripiprazol představuje v systémovém oběhu převládající podíl. Po opakovaném podání dávky přípravku Abilify Maintena představuje aktivní metabolit dehydroaripiprazol kolem 29,132,5 % AUC aripiprazolu v plazmě.

Eliminace

Po opakovaném podání dávek 400 mg nebo 300 mg přípravku Abilify Maintena je průměrný terminální poločas eliminace aripiprazolu 46,5 a 29,9 dnů, pravděpodobně v důsledku kinetiky s omezenou mírou absorpce. Po jednorázové perorální dávce aripiprazolu označeného [¹⁴C] bylo přibližně 27 % podané radioaktivity nalezeno v moči a přibližně 60 % ve stolici. Méně než 1 % nezměněného aripiprazolu se vyloučilo močí a asi 18 % se vyloučilo v nezměněné formě stolicí.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Osoby s pomalým metabolismem CYP2D6

Na základě farmakokinetického hodnocení populace pro přípravek Abilify Maintena byla celková clearance aripiprazolu 3,71 l/h u osob s rychlým metabolismem CYP2D6 a asi 1,88 l/h (asi o 50 % nižší) u osob s pomalým metabolismem CYP2D6 (pro doporučení dávky viz bod 4.2).

Starší osoby

Po perorálním podání aripiprazolu neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými jedinci. Nebyl ani zjištěn žádný vliv věku v populační farmakokinetické analýze přípravku Abilify Maintena u pacientů se schizofrenií.

Pohlaví

Po perorálním podání aripiprazolu neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi zdravými osobami mužského a ženského pohlaví. Nebyl ani zjištěn žádný vliv pohlaví v populační farmakokinetické analýze přípravku Abilify Maintena v klinických studiích u pacientů se schizofrenií.

Kouření

Hodnocení farmakokinetiky 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

Ve studii jednotlivých dávek perorálně podávaného aripiprazolu bylo zjištěno, že farmakokinetické vlastnosti aripiprazolu a dehydroaripiprazolu jsou podobné u pacientů s těžkým onemocněním ledvin i u mladých zdravých subjektů.

Porucha funkce jater

Studie jednotlivých dávek perorálně podávaného aripiprazolu subjektům s různým stupněm jaterní cirhózy (třída A, B a C dle Childa-Pugha) neodhalila významný vliv jaterního onemocnění na farmakokinetiku aripiprazolu a dehydroaripiprazolu, ale do studie byli zařazeni pouze 3 pacienti s jaterní cirhózou třídy C, což je nedostatečné pro vyvození závěrů na základě jejich metabolické kapacity.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologický profil aripiprazolu podávaného experimentálním zvířatům intramuskulární injekcí je obecně podobný profilu u perorálního podávání při srovnatelných hladinách v plazmě. U intramuskulární injekce byla však v místě injekce pozorována zánětlivá reakce, která zahrnovala granulomatózní zánět, ložiska (uložené léčivo), buněčné infiltráty, edém (otok) a u opic fibrózu. Tyto účinky postupně vymizely při přerušení podávání.

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

Perorální aripiprazol

U perorálního aripiprazolu byly toxikologicky signifikantní účinky 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. Účinky zahrnovaly: adrenokortikální toxicitu závislou na dávce u potkanů po 104 týdnech perorálního podávání při 3 až 10násobku 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 10násobku průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka. Nejvyšší nekarinogenní expozice u samic potkanů byla 7krát vyšší než expozice u člověka doporučenou dávkou.

Dalším nálezem byla cholelitiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 až 125 mg/kg/den nebo přibližně 16 až 81násobku maximální doporučené dávky u člověka stanovené v mg/m².

Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxyaripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce 30 mg denně nebyly vyšší než 6 % koncentrací 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, neurotoxická 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 nenarušil fertilitu.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

sodná sůl karmelosy
mannitol
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
hydroxid sodný

Rozpouštědlo

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Abilify Maintena prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Suspenze má být injekčně aplikována okamžitě po rekonstituci, lze ji však uchovávat v injekční lahvičce při teplotě do 25 °C po dobu až 4 hodin.

Abilify Maintena prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce
Suspenze má být injekčně aplikována okamžitě po rekonstituci, lze ji však uchovávat v injekční stříkačce při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin.

Po rekonstituci

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Chemická a fyzická stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 4 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud příprava/rekonstituce nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Neuchovávejte rekonstituovanou suspenzi v injekční stříkačce.

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce
Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Pokud se injekce neprovádí okamžitě po rekonstituci, injekční stříkačku lze uchovat při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce
Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Uchovávejte injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Injekční lahvička

Injekční lahvička ze skla třídy I se zátkou z vrstvené pryže a uzavřená odklápěcím hliníkovým víčkem.

Rozpouštědlo

2ml injekční lahvička ze skla třídy 1 se zátkou z vrstvené pryže a uzavřená odklápěcím hliníkovým víčkem.

Jednotlivé balení

Jedno jednotlivé balení obsahuje jednu injekční lahvičku prášku, 2ml injekční lahvičku rozpouštědla, jednu 3ml stříkačku s nástavcem luer lock s předem nasazenou hypodermickou bezpečnostní jehlou 21G o délce 38 mm, s ochranným obalem jehly, jednu 3ml jednorázovou stříkačku s nástavcem luer lock, jeden adaptér na injekční lahvičku a tři hypodermické bezpečnostní jehly: jednu 23G o délce 25 mm, jednu 22G o délce 38 mm a jednu 21G o délce 51 mm.

Multipack (vícečetné balení)

Balení 3 jednotlivých balení.

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Čirá předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s šedými chlorobutylovými pojistkami (přední, střední a zadní pojistka), přední polypropylenová sestava, polypropylenový úchyt na prsty, pístová tyč a silikonový hlavní kryt. Přední komora mezi přední pojistkou a střední pojistkou obsahuje prášek a zadní komora mezi střední pojistkou a zadní pojistkou obsahuje rozpouštědlo.

Jednotlivé balení

Jedno jednotlivé balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku a tři hypodermické bezpečnostní jehly: jednu 23G o délce 25 mm, jednu 22G o délce 38 mm a jednu 21G o délce 51 mm.

Multipack (vícečetné balení)

Balení 3 jednotlivých balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Silně injekční lahvičkou třepejte po dobu minimálně 30 sekund, dokud se suspenze nebude zdát jednotná. Pokud se injekce nepodává okamžitě po rekonstituci, před podáním injekce jí silně třepejte po dobu minimálně 60 sekund, aby se obsah resuspendoval.

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Intenzivně třepejte injekční stříkačkou ve vertikální poloze po dobu 20 sekund, dokud nebude přípravek stejnoměrně mléčně bílý, a okamžitě jej použijte. Pokud se injekce neaplikuje okamžitě po rekonstituci, injekční stříkačku lze uchovat při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin. Pokud stříkačka ležela déle než 15 minut, intenzivně stříkačkou třepejte minimálně po dobu 20 sekund, aby se přípravek před podáním injekce resuspendoval.

Podání do gluteálního svalu

Pro aplikaci do gluteálního svalu je doporučena hypodermická bezpečnostní jehla 22G o délce 38 mm. U obézních pacientů (BMI > 28 kg/m²) se má použít hypodermická bezpečnostní jehla 21G o délce 51 mm. Injekce se mají střídat do obou gluteálních svalů.

Podání do deltového svalu

Pro aplikaci do deltového svalu je doporučena hypodermická bezpečnostní jehla 23G o délce 25 mm. U obézních pacientů se má použít hypodermická bezpečnostní jehla 22G o délce 38 mm. Injekce se mají střídat do obou deltových svalů.

Lahvičky s práškem a rozpouštědlem a předplněné stříkačky jsou pouze na jedno použití.

Injekční lahvičku, adaptér, stříkačku, jehly, nepoužitou suspenzi a vodu pro injekci zlikvidujte vhodným způsobem.

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

Úplné pokyny k použití a zacházení s přípravkem Abilify Maintena jsou uvedeny v příbalové informaci (informace určené pro zdravotnické pracovníky).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

EU/1/13/882/001
EU/1/13/882/003

Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

EU/1/13/882/002
EU/1/13/882/004

Abilify Maintena 300 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

EU/1/13/882/005
EU/1/13/882/007

Abilify Maintena 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

EU/1/13/882/006
EU/1/13/882/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. listopadu 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 27. srpna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2020

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