

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ABILIFY 7,5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje 7,5 mg aripiprazolum.

Jedna injekční lahvička obsahuje 9,75 mg aripiprazolum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý bezbarvý vodnatý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

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

Pediatrická populace: nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí a mladistvých do 18 let.

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

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

Starší osoby: účinnost přípravku ABILIFY injekčního roztoku u pacientů 65-tiletých 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 ABILIFY, kuřáci nevyžadují úpravu dávkování (viz bod 4.5).

Úprava dávky z důvodu interakcí:

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

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

Způsob podání

ABILIFY injekční roztok je určen k intramuskulárnímu podání.

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

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

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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

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

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

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

Výskyt sebevražedného chování je vlastní psychotickým onemocněním a poruchám nálady a v některých případech byl hlášen časně po zahájení nebo změně antipsychotické léčby včetně léčby aripiprazolem (viz bod 4.8).

Antipsychotická léčba by měla být provázena důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů. Výsledky epidemiologických studií naznačily, že u pacientů se schizofrenií nebo s bipolární poruchou léčených aripiprazolem nebylo ve srovnání s jinými antipsychotiky zvýšené riziko sebevražedného chování.

Kardiovaskulární onemocnění: Aripiprazol by se měl užívat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu nebo ischemická choroba srdeční v anamnéze, srdeční selhání nebo abnormality převodu), cerebrovaskulárním onemocněním, stavy, které by mohly pacienty predisponovat k hypotenzi (dehydratace, hypovolémie a léčby antihypertenzivy) nebo s hypertenzí včetně akcelerované nebo maligní.

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

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

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

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

Záchvaty: v klinických studiích byly vzácně hlášeny případy záchvatů v průběhu léčby aripiprazolem. Proto u pacientů, kteří mají záchvatovité onemocnění v anamnéze nebo mají stavy provázené záchvaty, vyžaduje vyžaduje užití aripiprazolu opatrnost.

Starší pacienti s psychotickými příznaky spojenými s demencí:

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

Cerebrovaskulární nežádoucí účinky: ve stejných studiích byly u pacientů zaznamenány cerebrovaskulární nežádoucí účinky (např. mrtvice, tranzitorní ischemická ataka) včetně úmrtí (průměrný věk: 84 let, rozpětí: 78-88 let). Celkově byly u pacientů léčených aripiprazolem zaznamenány nežádoucí účinky u 1,3% pacientů ve srovnání s 0,6% pacientů v placebové skupině

v těchto studiích. Tento rozdíl nebyl statisticky významný, avšak v jedné studii s fixní dávkou byl signifikantní vztah mezi dávkou a výskytem cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u pacientů léčených aripiprazolem.

ABILIFY není určen pro léčbu psychotických příznaků spojených s demencí.

Hyperglykémie a diabetes mellitus: hyperglykémie, v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou, hyperosmolárním komatem nebo úmrtím, byla zaznamenána u pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně přípravku ABILIFY. Rizikové faktory, které mohou predisponovat pacienty k těžkým komplikacím, zahrnují obezitu a výskyt diabetu v rodině. V klinických studiích s aripiprazolem nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků spojených s hyperglykémií (včetně diabetu) anebo abnormální glykemické laboratorních hodnoty ve srovnání s placebem. Konkrétní odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykémií u pacientů léčených ABILIFY a jinými antipsychotiky nejsou dostupná. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotickým přípravkem včetně ABILIFY by měli být sledováni kvůli příznakům a symptomům hyperglykémie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem mellitus nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus by měli být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukozové tolerance.

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenziv kvůli svému antagonismu k α_1 -adrenergním receptorům.

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

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

Možnost ovlivnění přípravku ABILIFY jinými léčivými přípravky:

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

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

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

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

V klinické studii na zdravých osobách zvýšil silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC a C_{max} aripiprazolu o 63% resp. o 37%. Hodnoty AUC a C_{max} dehydro-aripiprazolu se zvýšily o 77% resp. o 43%. Současné užití silných inhibitorů CYP3A4 s látkami, které jsou metabolizovány pomocí CYP2D6 jen slabě, může vyústit ve vyšší plazmatické koncentrace aripiprazolu ve srovnání s těmi, které jsou CYP2D6 metabolizovány významně. Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných CYP3A4 inhibitorů s přípravkem ABILIFY, možný přínos pro pacienta by měl převážet možná rizika. V případě současného podávání ketokonazolu a přípravku ABILIFY, by dávka přípravku ABILIFY měla být snížena na přibližně polovinu předepsané dávky. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP3A4, jako je itraconazol a inhibitory HIV-proteáz mají podobný účinek, a tudíž by se mělo použít podobné snížení dávkování.

Po vysazení inhibitorů CYP2D6 nebo 3A4 by se dávka přípravku ABILIFY měla zvýšit na úroveň, která předcházela zahájení průvodní terapie.

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

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

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

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

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků přípravkem ABILIFY:

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

V klinických studiích neměl aripiprazol v denní dávce 10-30 mg/den signifikantní vliv na metabolismus substrátů CYP2D6 (poměr dextrometorfan/3-methoxymorfinan), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) a 3A4 (dextrometorfan). Navíc aripiprazol a dehydro-aripiprazol *in vitro* neprokázal schopnost ovlivnit metabolismus zprostředkovávaný CYP1A2. Tudíž je nepravděpodobné, že by

aripiprazol způsobil klinicky významné lékové interakce léčivých přípravků zprostředkované těmito enzymy.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

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

Aripiprazol byl vylučován do mléka léčených potkanů během laktace. Není známo, je-li aripiprazol vylučován do mateřského mléka. Pacientkám by se mělo doporučit, aby v průběhu terapie aripiprazolem nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jako u jiných antipsychotik by pacienti měli být opatrní při obsluze nebezpečných strojů včetně řízení motorových vozidel, dokud si nejsou dostatečně jisti, že je aripiprazol nepříznivě neovlivňuje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

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

| |
|---|
| Poruchy nervového systému Časté: somnolence, závratě, bolesti hlavy, akathisie |
| Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie* |
| Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze*, zvýšený diastolický krevní tlak* |
| Gastrointestinální poruchy Časté: nauzea, zvracení Méně časté: sucho v ústech* |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace |

Méně časté: únava*

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

| |
|--|
| Psychiatrické poruchy Časté: neklid, nespavost, úzkost Méně časté: deprese* |
| Poruchy nervového systému Časté: extrapyramidální postižení, akathisie, tremor, závratě, somnolence, sedace, bolesti hlavy |
| Poruchy oka Časté: rozmazané vidění |
| Srdeční poruchy Méně časté: tachykardie* |
| Cévní poruchy Méně časté: ortostatická hypotenze* |
| Gastrointestinální poruchy Časté: dyspepsie, zvracení, nauzea, zácpa, zvýšená sekrece slin |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: únava* |

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 26ti týdenní studii kontrolované placebem byla incidence ESP 19% u pacientů léčených aripiprazolem a 13,1% u pacientů užívajících placebo. V jiné dlouhodobé 26ti týdenní kontrolované studii incidence EPS byla 14,8% u pacientů léčených aripiprazolem a 15,1% u pacientů léčených olanzapinem. Manické epizody u Bipolární poruchy I - ve 12týdenní kontrolované studii byl výskyt EPS 23,5% u pacientů léčených aripiprazolem a 53,3% u pacientů léčených haloperidolem. V jiné 12týdenní studii byl výskyt EPS 26,6% u pacientů léčených aripiprazolem a 17,6% u pacientů léčených lithiem. V dlouhodobé 26týdenní udržovací fázi studie kontrolované placebem byl výskyt EPS 18,2% u pacientů léčených aripiprazolem a 15,7% u pacientů užívajících placebo.

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

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

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

Další zjištění:

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

Pediatrická populace:

V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii zahrnující 302 adolescentů (13-17 let) se schizofrenií byly četnost výskytu a typy nežádoucích účinků podobné jako u dospělých kromě následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny častěji u adolescentů užívajících perorální aripiprazol, než u dospělých užívajících perorální aripiprazol (a mnohem častěji než u placeba): somnolence/sedace a extrapyramidové poruchy byly hlášeny velmi často ($\geq 1/10$), sucho v ústech, zvýšená chuť k jídlu a ortostatická hypotenze byly hlášeny často ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Ve 26-týdenním otevřeném prodloužení studie byl bezpečnostní profil podobný jako v krátkodobé placebem kontrolované studii.

V souhrnné populaci zahrnující adolescenty (13-17 let) se schizofrenií s expozicí až 2 roky byl výskyt nízkých hladin sérového prolaktinu u děvčat (< 3 ng/ml) 29,5% a u chlapců (< 2 ng/ml) 48,3%.

Postmarketingová zkušenost:

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

| | |
|---|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému: | leukopenie, neutropenie, trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému: | alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém včetně oteklého jazyka, edém jazyka, edém obličeje, pruritus nebo urtika) |
| Endokrinní poruchy: | hyperglykemie, diabetes mellitus, diabetická ketoacidóza, diabetické hyperosmolární kóma |
| Poruchy metabolismu a výživy: | zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, anorexie, hyponatrémie |
| Psychiatrické poruchy: | agitace, nervozita; sebevražedné pokusy, sebevražedné představy a dokonaná sebevražda (viz bod 4.4) |
| Poruchy nervového systému: | poruchy řeči, neuroleptický maligní syndrom (NMS), křeče typu grand mal |
| Srdeční poruchy: | prodloužení QT, ventrikulární arytmie, náhlá nevysvětlitelná smrt, srdeční zástava, torsades de pointes, bradykardie |
| Cévní poruchy: | synkopa, hypertenze, žilní trombembolismus (zahrnující plicní embolii a hluboké žilní trombózy) |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: | orofaryngeální spasmus, laryngospasmus, aspirační pneumonie |
| Gastrointestinální poruchy: | pankreatitida, dysfagie, abdominální dyskomfort, žaludeční dyskomfort, průjem |
| Poruchy jater a žlučových cest: | žloutenka, hepatitida, zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), zvýšení gamaglutamyltransferázy (GMT), zvýšení alkalické fosfatázy |

| | |
|--|--|
| Poruchy kůže a podkožní tkáně: | raš, fotosenzitivní reakce, alopecie, hyperhidróza |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: | rabdomyolýza, myalgie, ztuhlost |
| Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím: | novorozenecký abstinenční syndrom (viz bod 4.6) |
| Poruchy ledvin a močových cest: | inkontinence moči, retence moči |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu: | priapismus |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | poruchy regulace teploty (např. hypotermie, pyrexie), bolest na hrudi, periferní edém |
| Vyšetření | zvýšení kreatinfosfokinázy, zvýšení krevní glukosy, kolísání krevní glukosy, zvýšení glykosylovaného hemoglobinu |

4.9 Předávkování

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX12

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie a bipolární poruchy I se děje prostřednictvím kombinace částečného agonizmu dopaminových D2 a serotoninových 5HT1a receptorů a antagonizmu

serotoninových 5HT_{2a} receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a na zvířecích modelech dopaminergní hypoaktivity agonistické vlastnosti. Aripiprazol *in vitro* vykazoval vysokou vazební afinitu k dopaminovým D₂ a D₃, serotoninovým 5HT_{1a} a 5HT_{2a} receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D₄, serotoninovým 5HT_{2c} a 5HT₇, alfa-1 adrenergním a histaminovým H₁ receptorům. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazební afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k receptorům muskarinovým. Ostatní klinické účinky aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory nežli jsou subtypy dopaminových nebo serotoninových receptorů. Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 do 30 mg podávané jednou denně zdravým jedincům po dobu 2 týdnů vyvolaly, na dávce závislou, redukcí vazby ¹¹C-raclopridu, ligandu receptoru D₂/D₃, v nc. caudatus a putamen, zjištěnou pozitronovou emisní tomografií.

Další informace o klinických studiích:

Agitace u schizofrenie a bipolární poruchy I u dospělých s injekčním roztokem aripiprazolu:
Ve dvou krátkodobých (24hodinových) placebem kontrolovaných studiích, jichž se účastnilo 554 schizofrenických dospělých pacientů s agitací a poruchami chování, bylo podání injekčního roztoku aripiprazolu spojeno se statisticky významně větším zlepšením příznaků agitace/symptomy chování ve srovnání s placebem a bylo srovnatelné s haloperidolem. V jedné krátkodobé (24-hodinové) studii kontrolované placebem zahrnující 291 pacientů s bipolární poruchou projevující se agitací a poruchami chování bylo podání injekčního roztoku aripiprazolu spojeno se statisticky významně větším zlepšením příznaků agitace/symptomy chování ve srovnání s placebem a bylo srovnatelné s referenčním ramenem lorazepamem. Pozorované střední zlepšení od výchozích hodnot na škále PANSS Excitement Component v primárním 2-hodinovém cílovém parametru bylo 5,8 u placeba, 9,6 u lorazepamu a 8,7 u aripiprazolu. Podobná účinnost jako u celkové populace byla pozorována u subpopulační analýzy u pacientů se smíšenými epizodami nebo u pacientů se závažnou agitací, avšak vzhledem k omezené velikosti vzorku statistická významnost nemůže být stanovena.

Schizofrenie u dospělých s perorálním aripiprazolem:

Ve třech krátkodobých (4-6 týdnů), placebem kontrolovaných studiích, do kterých bylo zahrnuto 1 228 schizofrenických dospělých pacientů s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s perorálním aripiprazolem spojeno větší, statisticky signifikantní, zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

U dospělých pacientů, kteří reagovali na iniciační léčbu, přípravek ABILIFY při pokračující léčbě účinně udržuje klinické zlepšení. V haloperidolem kontrolované klinické studii byl podíl reagujících pacientů zachovávajících si citlivost k léčivému přípravku po dobu 52 týdnů podobný v obou skupinách (perorální aripiprazol 77% a haloperidol 73%), po ukončení byl signifikantně vyšší u pacientů na perorálním aripiprazolu (43%) než u perorálního haloperidolu (30%). Jako sekundární sledovaný parametr bylo užito aktuálního skóre na hodnotící škále, včetně PANSS a Montgomery-Asberg hodnotící škály deprese, ukazující signifikantní zlepšení oproti haloperidolu. V 26-týdenní placebem kontrolované studii u stabilizovaných pacientů s chronickou schizofrenií, perorální aripiprazol podstatně více snižoval počet relapsů, 34% ve skupině s perorálním aripiprazolem a 57% u placeba.

Pediatrická populace:

Schizofrenie u adolescentů s perorálním aripiprazolem: v 6-týdenní placebem kontrolované studii, do které bylo zahrnuto 302 schizofrenických adolescentů (13-17 let), s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripiprazolem spojeno větší, statisticky signifikantní, zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem.

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

Zvýšení hmotnosti:

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

Lipidové parametry:

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

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

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

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

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

Manické epizody u bipolární poruchy I s perorálním aripiprazolem:

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

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

Ve dvou 12týdenních, placebem a aktivní látkou kontrolovaných monoterapeutických studiích u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, s nebo bez psychotických symptomů, 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.

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

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli udržované remise (Y-MRS a MADRS celkové množství \leq 12) při

adjuvantní léčbě aripiprazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripiprazol vyšší účinnost oproti 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 manie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripiprazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo měřenou pomocí globální klinické škály závažnosti choroby (mánie) CGI-BP. V této studii pacienti léčení buď lithiem v otevřené studii, nebo valproátem v monoterapii podstoupili stanovení parciální rezistence. Pacienti byli stabilizováni po dobu alespoň 12 po sobě jdoucích týdnů kombinací aripiprazolu a daného stabilizátoru nálady.

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

Podle Kaplan-Meiera míra rekurence ku jakékoliv epizodě nálady 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

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

Distribuce:

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

Metabolismus:

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

Eliminace:

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

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

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace:

Farmakokinetika perorálního aripiprazolu a dehydro-aripiprazolu u pediatrických pacientů ve věku 13 až 17 let byla po úpravě podle rozdílů v tělesné hmotnosti podobná jako u dospělých.

Stáří pacienti:

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

Pohlaví:

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

Kouření a rasa:

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

Onemocnění ledvin:

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

Onemocnění jater:

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadenu (SBECD)

Kyselina vinná

Hydroxid sodný

Voda na injekce

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Po otevření: přípravek použijte okamžitě

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabička obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku na jedno použití typu I s pryžovou butylovou zátkou a "flip-off" hliníkovým pertlem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Hunton House, Highbridge Business Park, Oxford Road

Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/276/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

První registrace: 4. června 2004

Poslední prodloužení: 4. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Září 2011

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