

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tractiva 5 mg tablety  
Tractiva 10 mg tablety  
Tractiva 15 mg tablety  
Tractiva 20 mg tablety  
Tractiva 30 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tractiva 5 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 5 mg aripiprazolu.  
Pomocná látka se známým účinkem  
53 mg laktózy v 1 tabletě.

Tractiva 10 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 10 mg aripiprazolu.  
Pomocná látka se známým účinkem:  
107 mg laktózy v 1 tabletě.

Tractiva 15 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 15 mg aripiprazolu.  
Pomocná látka se známým účinkem:  
160 mg laktózy v 1 tabletě.

Tractiva 20 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 20 mg aripiprazolu.  
Pomocná látka se známým účinkem:  
214 mg laktózy v 1 tabletě.

Tractiva 30 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 30 mg aripiprazolu.  
Pomocná látka se známým účinkem:  
321 mg laktózy v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tractiva 5 mg tablety:  
Kulaté, ploché, světle růžové tablety (s průměrem 5,3 mm).

Tractiva 10 mg tablety:  
Kulaté, bikonvexní, světle růžové tablety (s průměrem 7 mm).

Tractiva 15 mg tablety:  
Kulaté, bikonvexní, světle růžové tablety (s průměrem 8 mm) s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

#### Tractiva 20 mg tablety:

Kulaté, bikonvexní, světle růžové tablety (s průměrem 9 mm), na jedné straně vyraženo „20“ a s půlicí rýhou na druhé straně.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

#### Tractiva 30 mg tablety:

Kulaté, bikonvexní, světle růžové tablety (s průměrem 9,5 mm).

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Tractiva je indikována k léčbě schizofrenie u dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších.

Tractiva je indikována k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy I a k prevenci nové manické epizody u dospělých, u kterých se již převážně manické epizody vyskytly a reagovaly na léčbu aripiprazolem (viz bod 5.1).

Tractiva je indikována k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších (viz bod 5.1). Tato léčba může trvat až 12 týdnů.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### Dávkování

##### Dospělí

*Schizofrenie:* doporučená počáteční dávka přípravku Tractiva je 10 mg/den nebo 15 mg/den s udržovací dávkou 15 mg/den, podávaná v dávkovacím schématu jednou denně bez ohledu na jídlo. Tractiva je účinná v rozmezí 10 mg/den až 30 mg/den. Zvýšená účinnost dávek vyšších než denní dávka 15 mg nebyla prokázána, ačkoli pro jednotlivé pacienty mohou být prospěšné vyšší dávky. Maximální denní dávka nemá překročit 30 mg.

*Manické epizody u bipolární poruchy I:* doporučená počáteční dávka přípravku Tractiva je 15 mg podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo, buď v monoterapii nebo v kombinované léčbě (viz bod 5.1). U některých pacientů mohou být přínosnější vyšší dávky. Maximální denní dávka nemá překročit 30 mg.

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

##### Pediatrická populace

*Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších:* doporučená dávka přípravku Tractiva je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena dávkou 2 mg po 2 dny (užití aripiprazolu ve formě perorálního roztoku 1 mg/ml od jiných držitelů rozhodnutí o registraci), titrována na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg. Pokud je to vhodné, další zvyšování dávek musí být podáváno v 5mg přírůstcích, aniž by se překročila maximální denní dávka 30 mg (viz bod 5.1). Tractiva je účinná v dávkovacím rozpětí 10 mg/den až 30 mg/den. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal, ačkoli jednotliví pacienti mohou mít z vyšší dávky prospěch.

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

*Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších:* doporučená dávka přípravku Tractiva je 10 mg/den podávaná v režimu jednou denně bez ohledu na jídlo. Léčba má být zahájena dávkou 2 mg po 2 dny (užití aripiprazolu ve formě perorálního roztoku 1 mg/ml od jiných držitelů rozhodnutí o registraci), titrovaná na 5 mg po další 2 dny, aby se dosáhlo doporučené denní dávky 10 mg. Délka léčby nutná ke kontrole příznaků musí být co nejkratší a nesmí překročit 12 týdnů. Zvýšený účinek při dávkách vyšších než denní dávka 10 mg se neprokázal a denní dávka 30 mg je spojena s podstatně vyšším výskytem významných nežádoucích účinků včetně těch souvisejících s EPS, somnolencí, únavou a zvýšením tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Dávky vyšší než 10 mg denně tedy musí být užívány jen ve výjimečných případech a za přísného klinického sledování (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

U mladších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s aripiprazolem. Proto se Tractiva nedoporučuje používat u pacientů do 13 let (viz také body 4.8 a 5.1).

*Podrážděnost spojená s autistickou poruchou:* bezpečnost a účinnost přípravku Tractiva u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí.

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

#### Zvláštní populace

##### Porucha funkce jater

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

##### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování.

##### Starší osoby

Bezpečnost a účinnost přípravku Tractiva v léčbě schizofrenie nebo manických epizod u bipolární poruchy I u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena. Vzhledem k větší citlivosti této populace má být, pokud to klinické faktory dovolují, zvážena nižší počáteční dávka (viz bod 4.4).

##### Pohlaví

Pacientky nevyžadují úpravu dávkování ve srovnání s pacienty (viz bod 5.2).

##### Kuřáci

Vzhledem ke způsobu metabolismu aripiprazolu kuřáci nevyžadují úpravu dávkování (viz bod 4.5).

##### Úprava dávky z důvodu interakcí

V případě současného podávání aripiprazolu a silných inhibitorů CYP3A4 nebo CYP2D6 má být dávka aripiprazolu snížena. Když se z kombinované terapie inhibitory CYP3A4 nebo CYP2D6 vysadí, dávka aripiprazolu se má zvýšit (viz bod 4.5). V případě současného podávání aripiprazolu a silných induktorů CYP3A4 má být dávka aripiprazolu zvýšena. Je-li induktor CYP3A4 z kombinované terapie vyrazen, dávka aripiprazolu má být snížena na doporučenou dávku (viz bod 4.5).

## Způsob podání

Přípravek Tractiva je určen k perorálnímu podání.

Tablety dispergovatelné v ústech nebo perorální roztok (od jiných držitelů rozhodnutí o registraci) lze použít jako alternativu k tabletám přípravku Tractiva u pacientů, kteří mají problémy s polykáním tablet přípravku Tractiva (viz bod 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

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

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

### Sebevražedné sklony

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

### Kardiovaskulární onemocnění

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

### Prodloužení QT intervalu

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

### Tardivní dyskineze

V jednoročních nebo kratších klinických studiích byly hlášeny méně často případy akutní dyskineze vzniklé v průběhu léčby aripiprazolem. Pokud se u pacienta užívajícího aripiprazol známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, 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.

### Další extrapyramidové příznaky

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

## Maligní neuroleptický syndrom (NMS)

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

## Epileptické záchvaty

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

## Starší pacienti s psychotickými příznaky spojenými s demencí

### *Zvýšená mortalita*

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s aripiprazolem (n = 938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 56 až 99 let) u starších pacientů s psychotickými příznaky spojenými s Alzheimerovou chorobou měli pacienti léčení aripiprazolem zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s placebem. Výskyt úmrtí ve skupině pacientů léčených aripiprazolem byl 3,5 % ve srovnání s 1,7 % v placebové skupině. Ačkoli příčiny úmrtí byly různé, zdá se, že většina úmrtí byla buď kardiovaskulární (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekční (např. pneumonie) povahy (viz bod 4.8).

### *Cerebrovaskulární nežádoucí účinky*

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

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

## Hyperglykémie a diabetes mellitus

U pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně aripiprazolu, byla zaznamenána hyperglykémie, v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou, hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím. Rizikové faktory, které mohou predisponovat pacienty k těžkým komplikacím, zahrnují obezitu a výskyt diabetu v rodině. V klinických studiích s aripiprazolem nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků spojených s hyperglykémií (včetně diabetu) nebo v abnormálních glykemických laboratorních hodnotách ve srovnání s placebem. Přesné odhady rizika umožňující přímé srovnání nežádoucích účinků spojených s hyperglykémií u pacientů léčených aripiprazolem a jinými atypickými antipsychotiky nejsou dostupné. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotiky včetně aripiprazolu mají být sledováni kvůli známkám a příznakům hyperglykémie (polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem mellitem nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus mají být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukózové tolerance (viz bod 4.8).

## Hypersenzitivita

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

## Zvýšení tělesné hmotnosti

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

## Dysfagie

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

## Patologické hráčství a jiné impulzivní poruchy

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

## Laktóza

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

## Pacienti s komorbiditou poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)

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

## Pády

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

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aripiprazol může zvyšovat účinek některých antihypertenzivních léčivých přípravků kvůli svému antagonismu k  $\alpha$ 1-adrenergním receptorům.

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

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

### Možnost ovlivnění aripiprazolu jinými léčivými přípravky

H<sub>2</sub> antagonist a famotidin, blokátor tvorby žaludeční kyseliny, snižuje rychlost absorpce aripiprazolu, ale tento účinek není považován za klinicky relevantní. Aripiprazol je metabolizován více způsoby pomocí enzymů CYP2D6 a CYP3A4, ale nikoli pomocí enzymů CYP1A. Tudíž kuřáci nevyžadují žádnou úpravu dávkování.

#### *Chinidin a jiné inhibitory CYP2D6*

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

#### *Ketokonazol a jiné typy CYP3A4 inhibitorů*

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

#### *Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4*

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

### *Valproát a lithium*

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

### Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků aripiprazolem

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

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

### *Serotoninový syndrom*

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

Na základě údajů ze studií reprodukční toxicity aripiprazol nenarušil fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

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

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

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

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

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

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Dospělí

##### *Extrapyramidové symptomy (EPS)*

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

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

##### *Akatizie*

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

##### *Dystonie*

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

##### *Prolaktin*

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

### *Laboratorní parametry*

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

### *Pediatrická populace*

#### *Schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších*

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

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

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

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

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

#### *Manické epizody u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších*

Frekvence a typ nežádoucích účinků u dospívajících s bipolární poruchou I byly podobné jako u dospělých kromě následujících účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ) somnolence (23,0 %), extrapyramidová porucha (18,4 %), akatizie (16,0 %) a únava (11,8 %) a časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) bolest v horní části břicha, zvýšená srdeční frekvence, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, svalové záškuby a dyskineze.

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

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

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

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

#### *Patologické hráčství a jiné impulzivní poruchy*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Známky a příznaky

V klinických studiích a během postmarketingové zkušenosti bylo u dospělých pacientů identifikováno náhodné nebo záměrné akutní předávkování samotným aripiprazolem hlášenými dávkami odhadovanými až do hodnoty 1260 mg bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky důležité pozorované známky a příznaky zahrnovaly letargii, zvýšený krevní tlak, somnolenci, tachykardii, nauzeu, zvracení a průjem. Kromě toho bylo hlášeno náhodné předávkování samotným aripiprazolem (do hodnoty 195 mg) u dětí bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky závažné hlášené příznaky zahrnovaly somnolenci, přechodnou ztrátu vědomí a extrapyramidové symptomy.

### Léčba předávkování

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

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

### Hemodialýza

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie a bipolární poruchy I je zprostředkována prostřednictvím kombinace částečného agonizmu dopaminových D<sub>2</sub> a serotoninových 5-HT<sub>1A</sub> receptorů a antagonizmu serotoninových 5-HT<sub>2A</sub> 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 D<sub>2</sub> a D<sub>3</sub>, serotoninovým 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> receptorům a mírnou afinitu k dopaminovým D<sub>4</sub>, serotoninovým 5-HT<sub>2C</sub> a 5-HT<sub>7</sub>, alfa-1 adrenergním a histaminovým H<sub>1</sub> receptorům. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazební afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k muskarinovým

receptorům. Některé z dalších klinických účinků aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, nežli jsou subtypy dopaminových a serotoninových receptorů.

Dávky aripiprazolu v rozsahu od 0,5 mg do 30 mg podávané jednou denně zdravým jedincům po dobu 2 týdnů vyvolaly na dávce závislou redukci vazby <sup>11</sup>C-raklopridu, ligandu receptoru D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, v nc. caudatus a putamen, zjištěnou pozitronovou emisní tomografií.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### Dospělí

#### *Schizofrenie*

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

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

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

#### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

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

#### *Lipidové parametry*

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

#### *Prolaktin*

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

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

#### *Manické epizody u bipolární poruchy I*

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

aripirazolem vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů během 3 týdnů. Tyto studie zahrnovaly pacienty s psychotickými symptomy nebo bez nich a s rychlým cyklováním nebo bez něj.

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

Ve dvou 12týdenních, placebem a léčivou látkou kontrolovaných monoterapeutických studiích u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, s nebo bez psychotických rysů, vykázala léčba aripirazolem vyšší účinnost než placebo během 3 týdnů a ve 12. týdnu zachování účinku srovnatelného s lithiem nebo haloperidolem. Léčba aripirazolem 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 rysů, kteří parciálně neodpovídali na léčbu lithiem nebo valproátem v monoterapii po dobu 2 týdnů při terapeutických sérových hladinách, vykázalo přidání aripirazolu jako adjuvantní terapie vyšší účinnost ve snížení manických symptomů než léčba lithiem nebo valproátem v monoterapii.

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

V 52týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů s manickými nebo smíšenými epizodami bipolární poruchy I, kteří dosáhli dlouhodobé remise (Youngova škála mánie (YMRS) a MADRS s celkovým skóre  $\leq 12$ ) při adjuvantní léčbě aripirazolem (10 mg/den až 30 mg/den) k lithiu nebo valproátu po dobu 12 následujících týdnů, prokázal adjuvantní aripirazol vyšší účinnost oproti placebo ve snížení rizika v prevenci bipolární recidivy o 46 % (poměr rizik = 0,54) a oproti placebo jako adjuvantní léčbě prokázal snížení rizika v prevenci recidivy mánie o 65 % (poměr rizik = 0,35), ale neprokázal vyšší účinnost oproti placebo v prevenci návratu deprese. Aripirazol v adjuvantní léčbě prokázal vyšší účinnost oproti placebo v rámci sekundární analýzy výsledku měřenou pomocí klinické škály celkového dojmu – verze pro bipolární poruchu CGI-BP Závažnosti onemocnění (SOI; mánie). V této studii byli pacienti zkoušejícím zařazeni k léčbě buď lithiem v otevřené studii, nebo valproátem v monoterapii, aby byla stanovena parciální rezistence. Pacienti byli stabilizováni po dobu alespoň 12 po sobě jdoucích týdnů kombinací aripirazolu a daného stabilizátoru nálady. Stabilizovaní pacienti pak byli randomizováni a pokračovali se stejným stabilizátorem nálady a s aripirazolem nebo placebem v dvojité zaslepené studii. V randomizované fázi byly posouzeny 4 podskupiny, a to: aripirazol + lithium; aripirazol + valproát; placebo + lithium; placebo + valproát. Podle Kaplan-Meiera míra rekurence ku jakékoli epizodě nálad při adjuvantní terapii byla 16 % u kombinace aripirazol + lithium a 18 % pro aripirazol + valproát ve srovnání s 45 % pro placebo + lithium a 19 % pro placebo + valproát.

### Pediatrická populace

#### *Schizofrenie u dospívajících*

V 6týdenní placebem kontrolované studii, do které bylo zahrnuto 302 dospívajících pacientů se schizofrenií (13 až 17 let) s pozitivními nebo negativními symptomy, bylo s aripirazolem spojeno statisticky signifikantně větší zlepšení psychotických příznaků ve srovnání s placebem. V subanalýze dospívajících pacientů ve věku mezi 15 až 17 lety, představujících 74 % z celkové zařazené populace, bylo během 26týdenního otevřeného pokračování studie pozorováno zachování účinku.

V randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném hodnocení v délce 60 až 89 týdnů s dospívajícími subjekty se schizofrenií (n = 146; věk 13-17 let) byl statisticky významný rozdíl ve

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

#### *Manické epizody u bipolární poruchy I u dětí a dospívajících*

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

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

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

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

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

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

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

Účinnost aripiprazolu byla studována u pediatrických subjektů s Touretteovým syndromem (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii s použitím designu léčebné skupiny užívající fixní dávku podle tělesné hmotnosti v rozsahu 5 mg/den až

20 mg/den a při počáteční dávce 2 mg. Pacienti byli ve věku 7 až 17 let a jejich průměrné celkové skóre tiků na Yaleské globální škále závažnosti tiků (TTS-YGTSS) ve výchozím stavu bylo 30. U aripiprazolu bylo prokázáno zlepšení ve změně TTS-YGTSS mezi výchozím stavem a 8. týdnem ve výši 13,35 u skupiny s nízkou dávkou (5 mg nebo 10 mg) a 16,94 u skupiny s vysokou dávkou (10 mg nebo 20 mg) ve srovnání se zlepšením ve výši 7,09 ve skupině užívající placebo.

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

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím aripiprazol u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě schizofrenie a v léčbě bipolární afektivní poruchy (viz informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Aripiprazol je dobře absorbován a vrchol plazmatických koncentrací je dosahován během 3 až 5 hodin po podání. Aripiprazol podléhá minimálnímu presystémovému metabolismu. Absolutní biologická dostupnost perorální lékové formy v podobě tablet je 87 %. Jídlo s vysokým obsahem tuku nemá žádný vliv na farmakokinetiku aripiprazolu.

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

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

#### Pediatrická populace

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

#### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

##### *Starší pacienti*

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

##### *Pohlaví*

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

##### *Kouření*

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

##### *Rasa*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

Dalším nálezem byla cholelithiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 mg/kg/den až 125 mg/kg/den (1 až 3násobek průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené klinické dávce nebo 16 až 81násobek maximální doporučené dávky u člověka stanovené v mg/m<sup>2</sup>). Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxyaripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce, 30 mg denně, nebyly vyšší než 6 % koncentrace ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy  
Kukuřičný škrob  
Mikrokrytalická celulóza  
Hyprolóza  
Magnesium-stearát  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Tractiva se dodává v Al/Al blistrech balených v krabičkách obsahujících 14, 28, 50, 56 a 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Exeltis Czech s.r.o.  
Želetavská 1449/9  
140 00 Praha 4 – Michle  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Tractiva 5 mg tablety: 68/072/22-C  
Tractiva 10 mg tablety: 68/073/22-C  
Tractiva 15 mg tablety: 68/074/22-C  
Tractiva 20 mg tablety: 68/075/22-C  
Tractiva 30 mg tablety: 68/076/22-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. 6. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 10. 2025