

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg aripiprazolu.

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

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg aripiprazolu.

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

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 300 mg aripiprazolu.

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

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 400 mg aripiprazolu.

Po rekonstituci jeden ml suspenze obsahuje 200 mg aripiprazolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Prášek: bílý až téměř bílý

Rozpouštědlo: čirý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Titrace dávky není u přípravku Abilify Maintena nutná.

Počáteční dávku lze podat jedním z následujících dvou režimů:

- Zahájení jednou injekcí: V den zahájení léčby má být podána jedna injekce přípravku Abilify Maintena 400 mg a v léčbě se má během následujících 14 dní pokračovat perorálním aripiprazolem v dávce 10 až 20 mg denně, aby se v těle udržela terapeutické koncentrace aripiprazolu dosažená při zahájení léčby.
- Zahájení dvěma injekcemi: V den zahájení léčby je zapotřebí podat do různých míst (viz způsob podání) dvě injekce přípravku Abilify Maintena 400 mg a také jednu perorální 20mg dávku aripiprazolu.

Po úvodní injekci je doporučená udržovací dávka přípravku Abilify Maintena 400 mg. Abilify Maintena 400 mg se podává jednou měsíčně jako jedna injekce (nejdříve 26 dnů po předchozí injekci). Pokud se při dávce 400 mg vyskytnou nežádoucí účinky, má se zvážit snížení dávky na 300 mg jednou měsíčně.

#### Vynechané dávky

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší osoby*

Bezpečnost a účinnost přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg v léčbě schizofrenie u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena (viz bod 4.4).

##### *Porucha funkce ledvin*

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

### Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávky. Doporučení pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nelze stanovit, protože dostupná data nejsou dostatečná. U těchto pacientů se dávkování má řídit opatrně. Má být upřednostněna perorální forma (viz bod 5.2).

### Osoby se známým pomalým metabolismem CYP2D6

U pacientů se známým pomalým metabolismem CYP2D6:

- Zahájení jednou injekcí: Počáteční dávka má být jedna injekce přípravku Abilify Maintena 300 mg a léčba má pokračovat předepsanou dávkou perorálního aripiprazolu denně po dobu 14 dní. Udržovací dávka má být Abilify Maintena 300 mg jednou měsíčně.
- Zahájení dvěma injekcemi: Léčbu je třeba zahájit dvěma samostatnými injekcemi přípravku Abilify Maintena 300 mg (viz způsob podání) a jednou dávkou perorálního aripiprazolu v dříve předepsané dávce. Udržovací dávka má být Abilify Maintena 300 mg jednou měsíčně.

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

- Zahájení jednou injekcí: Počáteční dávku je třeba snížit na 200 mg (viz bod 4.5) a léčba má pokračovat předepsanou dávkou perorálního aripiprazolu denně po dobu 14 dní.
- Pokud je známo, že je pacient pomalým metabolizátorem CYP2D6 a užívá silný inhibitor CYP3A4, dvě úvodní injekce nejsou vhodné.

Po úvodní injekci pokračujte doporučenou udržovací dávkou přípravku Abilify Maintena, jak je uvedeno v tabulce níže. Přípravek Abilify Maintena 400 mg a 300 mg je třeba podávat ve formě jednorázové injekce jednou měsíčně (ne dříve než 26 dní po injekci předchozí).

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

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

Induktory CYP3A4 se nemají podávat současně s přípravkem Abilify Maintena 400 mg nebo 300 mg po dobu delší než 14 dnů, protože hladiny aripiprazolu v krvi se sníží a mohou se snížit až pod účinnou mez (viz bod 4.5).

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

	Upravená měsíční dávka
<b>Pacienti používající přípravek Abilify Maintena 400 mg</b>	
Silné inhibitory CYP2D6 nebo silné inhibitory CYP3A4	300 mg
Silné inhibitory CYP2D6 a silné inhibitory CYP3A4	200 mg*
Induktory CYP3A4	Vyhňte se používání
<b>Pacienti používající přípravek Abilify Maintena 300 mg</b>	
Silné inhibitory CYP2D6 nebo silné inhibitory CYP3A4	200 mg*
Silné inhibitory CYP2D6 a silné inhibitory CYP3A4	160 mg*
Induktory CYP3A4	Vyhňte se používání

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

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg u dětí a dospívajících ve věku od 0

do 17 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Abilify Maintena 400 mg a 300 mg je určen pouze k intramuskulárnímu podání a nesmí být podáván intravenózně nebo subkutánně. Musí jej podávat pouze zdravotník.

Suspence musí být aplikována pomalu v jediné injekci (dávky nesmí být rozděleny) do m. gluteus nebo m. deltoideus. Dbejte, aby nedošlo k neúmyslné aplikaci do cévy.

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

Úplné pokyny k použití a zacházení s přípravkem Abilify Maintena 400 mg a 300 mg jsou uvedeny v příbalové informaci (informace určené pro zdravotnické pracovníky).

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

#### Použití u pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy

Abilify Maintena 400 mg/300 mg se nesmí používat k léčbě pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy, kdy je nutno okamžitě dostat příznaky pod kontrolu.

#### Sebevraždy

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

#### Kardiovaskulární onemocnění

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

#### Prodloužení QT intervalu

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

### Tardivní dyskineze

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

### Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků související s antipsychotiky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexii, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy nestability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, pocení a srdeční dysrytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Byly však také hlášeny případy, kdy zvýšení kreatinfosfokinázy a rhabdomyolýza nebyly jednoznačně v souvislosti s NMS. Objeví-li se u pacienta známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání všech antipsychotik, včetně aripiprazolu, musí být přerušeno (viz bod 4.8).

### Epileptické záchvaty

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

### Starší pacienti s psychózou spojenou s demencí

#### *Zvýšená mortalita*

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s perorálně užívaným aripiprazolem u starších pacientů s psychózou spojenou s Alzheimerovou chorobou (n = 938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 56 do 99 let) měli pacienti léčení aripiprazolem zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s placebem. Úmrtnost ve skupině pacientů léčených perorálně podávaným aripiprazolem byla 3,5 % ve srovnání s 1,7 % ve skupině s placebem. 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 s perorálně podávaným aripiprazolem byly u pacientů (průměrný věk: 84 let; rozpětí: 78 až 88 let) zaznamenány cerebrovaskulární nežádoucí účinky (např. cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka) včetně úmrtí. Celkově byly v těchto studiích u pacientů léčených perorálně podávaným aripiprazolem zaznamenány cerebrovaskulární nežádoucí účinky u 1,3 % pacientů ve srovnání s 0,6 % pacientů ve skupině s placebem. Tento rozdíl nebyl statisticky významný. Avšak v jedné z těchto studií s fixní dávkou byl signifikantní vztah mezi dávkou a výskytem cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u pacientů léčených aripiprazolem (viz bod 4.8).

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

### Hyperglykemie a diabetes mellitus

U pacientů léčených aripiprazolem byla zaznamenána hyperglykemie, v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou nebo hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím. Rizikové faktory, které mohou predisponovat pacienty k těžkým komplikacím, zahrnují obezitu a výskyt diabetu v rodinné anamnéze. Pacienti léčení aripiprazolem mají být sledováni kvůli známkám a příznakům hyperglykemie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetem mellitem nebo s faktory rizikovými pro diabetes mellitus mají být pravidelně sledováni z hlediska možného zhoršení glukózové tolerance (viz bod 4.8).

## Hypersenzitivita

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

## Zvýšení tělesné hmotnosti

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

## Dysfagie

Ve spojení s aripiprazolem 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, kompulzivní 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 impulzivních poruch mohou být spojeny se základním onemocněním; v některých případech však bylo hlášeno, že nutkání ustala, když byla dávka snížena nebo když byl léčivý přípravek vysazen. Pokud nejsou impulzivních poruchy rozpoznány, mohou vést k újmě u pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta rozvinou taková nutkání, zvažte snížení dávky nebo vysazení léčivého přípravku (viz bod 4.8).

## Pády

Aripiprazol může způsobit somnolenci, posturální hypotenzi a motorickou a 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).

## Sodík

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

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

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

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

Vzhledem k primárnímu účinku aripiprazolu na centrální nervový systém (CNS) je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost, pokud je aripiprazol podáván v kombinaci s alkoholem nebo jinými léčivými

přípravky působícími na CNS, které mají podobné nežádoucí účinky, jako je např. sedace (viz bod 4.8).

Pokud je aripiprazol podáván současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval nebo způsobují nerovnováhu elektrolytů, je nutné postupovat s opatrností.

#### Možnost ovlivnění aripiprazolu jinými léčivými přípravky

##### *Chinidin a jiné silné inhibitory CYP2D6*

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

##### *Ketokonazol a jiné silné inhibitory CYP3A4*

V klinické studii s perorálně podávaným aripiprazolem u zdravých subjektů zvýšil silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC a  $C_{\max}$  aripiprazolu o 63 %, resp. o 37 %. Hodnoty AUC a  $C_{\max}$  dehydroaripiprazolu se zvýšily o 77 %, resp. o 43 %. Současné užití silných inhibitorů CYP3A4 u osob s pomalým metabolismem CYP2D6 může vyústit ve vyšší plazmatické koncentrace aripiprazolu ve srovnání s osobami, které mají rychlý metabolismus CYP2D6 (viz bod 4.2). Pokud se zvažuje současné podání ketokonazolu nebo jiných silných CYP3A4 inhibitorů s aripiprazolem, možný přínos pro pacienta má převážít možná rizika. Lze očekávat, že ostatní silné inhibitory CYP3A4, jako je itrakonazol a inhibitory HIV proteáz, mají podobný účinek, a proto se má použít podobné snížení dávkování (viz bod 4.2). Po vysazení inhibitorů CYP2D6 nebo CYP3A4 se má dávka aripiprazolu zvýšit na úroveň, která byla podávána před zahájením současné terapie. Při současném podávání slabých inhibitorů CYP3A4 (např. diltiazem) nebo CYP2D6 (např. escitalopram) s aripiprazolem lze očekávat mírné zvýšení koncentrací aripiprazolu v plazmě.

##### *Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4*

Při současném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a perorálně podávaného aripiprazolu pacientům se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou byly geometrické průměry hodnot  $C_{\max}$  a AUC pro aripiprazol o 68 %, resp. 73 % nižší ve srovnání s podáváním samotného perorálního aripiprazolu (30 mg). Obdobně byly geometrické průměry hodnot  $C_{\max}$  a AUC pro dehydroaripiprazol po podání karbamazepinu o 69 %, resp. 71 % nižší než ty, které byly zjištěny po léčbě samotným perorálně podávaným aripiprazolem. Je-li přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg podáván současně s ostatními induktory CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka), lze očekávat, že mají podobné účinky. Současné podávání induktorů CYP3A4 s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg není vhodné, protože se snižují hladiny aripiprazolu v krvi a mohou se snížit až pod účinnou mez.

##### *Serotoninový syndrom*

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

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

### Ženy ve fertilním věku

Očekává se, že plazmatická expozice aripiprazolu po jednorázové dávce přípravku Abilify Maintena přetrvá až 34 týdnů (viz bod 5.2). S ohledem na možné budoucí těhotenství nebo kojení je to třeba vzít v úvahu při zahájení léčby žen ve fertilním věku. Přípravek Abilify Maintena má být u žen plánujících těhotenství používán, pouze pokud je to nezbytně nutné.

## Těhotenství

Neexistují adekvátní a dobře kontrolované studie aripiprazolu u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nemohla být stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Pacientky musí být poučeny, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo otěhotnět v průběhu léčby aripiprazolem zamýšlejí.

Lékaři předepisující přípravek Abilify Maintena si mají být vědomi jeho dlouhodobého působení. Aripiprazol byl nalezen v plazmě u dospělých pacientů až 34 týdnů po jednorázovém podání suspenze s prodlouženým uvolňováním.

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

Expozice matky přípravkem Abilify Maintena před těhotenstvím a během něj může vést k nežádoucím účinkům u novorozence. Přípravek Abilify Maintena se nesmí během těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné.

## Kojení

Pokud je přípravek Abilify Maintena podáván kojícím matkám, aripiprazol a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka v takovém množství, že účinky na kojence jsou pravděpodobné. Vzhledem k očekávanému přetrvání přípravku Abilify Maintena v plazmě (až 34 týdnů po jediné dávce, viz bod 5.2) mohou být kojene děti ohroženy, i když je přípravek podán dlouho před kojením. Pacientky, které jsou v současné době léčené nebo které byly léčené přípravkem Abilify Maintena v posledních 34 týdnech, nemají kojit.

## 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

Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené u  $\geq 5\%$  pacientů v dvojité zaslepených dlouhodobých studiích s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg, zahrnovaly zvýšení tělesné hmotnosti (9,0 %), akatizii (7,9 %), insomnii (5,8 %) a bolest v místě injekce (5,1 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četností; velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až



< 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Nežádoucí účinky uvedené s četností „není známo“ byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Neutropenie Anemie Trombocytopenie Snížený počet neutrofilů Snížený počet leukocytů	Leukopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Hypersenzitivita	Alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, včetně oteklého jazyka, edému jazyka, edému obličeje, pruritu nebo kopřivky)
<b>Endokrinní poruchy</b>		Snížená hladina prolaktinu v krvi Hyperprolaktinemie	Diabetické hyperosmolární kóma Diabetická ketoacidóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Zvýšení tělesné hmotnosti Diabetes mellitus Snížení tělesné hmotnosti	Hyperglykemie Hypercholesterolemie Hyperinzulinemie Hyperlipidemie Hypertriglyceridemie Porucha chuti k jídlu	Anorexie Hyponatremie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Agitovanost Úzkost Neklid Insomnie	Sebevražedná představa Psychotická porucha Halucinace Blud Hypersexualita Panická reakce Deprese Afektivní labilita Apatie Dysforie Porucha spánku Bruxismus Snížené libido Změněná nálada	Dokonaná sebevražda Sebevražedný pokus Patologické hráčství Impulzivní poruchy Záchvatovité přejídání se Kompulzivní nakupování Poriománie Nervozita Agresivita
<b>Poruchy nervového systému</b>	Extrapyramidová porucha Akatizie Tremor Dyskineze Sedace Somnolence Závrať Bolest hlavy	Dystonie Tardivní dyskineze Parkinsonismus Porucha pohybu Psychomotorická hyperaktivita Syndrom neklidných nohou Fenomén ozubeného kola Hypertonie Bradykineze Slinění Dysgeuzie Parosmie	Neuroleptický maligní syndrom Generalizovaný tonicko-klonický záchvat Serotoninový syndrom Porucha řeči

	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy oka</b>		Okulogyrická krize Rozmazané vidění Bolest oka Diplopie Fotofobie	
<b>Srdeční poruchy</b>		Komorové extrasystoly Bradykardie Tachykardie Snížení amplitudy T vlny na elektrokardiogramu Abnormální elektrokardiogram Inverze T vlny na elektrokardiogramu	Náhlá nevysvětlitelná smrt Srdeční zástava Torsades de pointes Komorové arytmie Prodloužení QT intervalu
<b>Cévní poruchy</b>		Hypertenze Ortostatická hypotenze Zvýšený krevní tlak	Synkopa Žilní tromboembolismus (včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel Škytavka	Orofaryngeální spasmus Laryngospasmus Aspirační pneumonie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Sucho v ústech	Gastroesofageální reflux Dyspepsie Zvracení Diarea Nauzea Bolest v epigastriu Břišní diskomfort Obstipace Časté vyprazdňování střev Hypersekrece slin	Pankreatitida Dysfagie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Abnormální funkční jaterní test Zvýšené jaterní enzymy Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšený bilirubin v krvi Zvýšená aspartátaminotransferáza	Selhání jater Ikterus Hepatitida Zvýšená alkalická fosfatáza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Alopecie Akné Rosacea Ekzém Kožní indurace	Vyrážka Fotosenzitivní reakce Hyperhidróza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Muskuloskeletální ztuhlost	Svalová rigidita Svalové spasmy Svalové fascikulace Tuhost svalů Myalgie Bolest v končetině Artralgie Bolest zad Omezená kloubní hybnost Rigidita šíje Trismus	Rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Nefrolitiáza Glykosurie	Močová retence Močová inkontinence
<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>	Erektivní dysfunkce	Galaktorea Gynekomastie Citlivost prsu Vulvovaginální suchost	Priapismus
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Bolest v místě injekce Indurace v místě injekce Únava	Pyrexie Astenie Porucha chůze Hrudní diskomfort Reakce v místě injekce Erytém v místě injekce Zduření v místě injekce Diskomfort v místě injekce Pruritus v místě injekce Žízeň Pomalost	Porucha termoregulace (tj. hypotermie, pyrexie) Bolest na hrudi Periferní otok
<b>Vyšetření</b>	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi	Zvýšená glykemie Snížená glykemie Zvýšený glykosylovaný hemoglobin Zvýšený obvod pasu Snížený cholesterol v krvi Snížené triglyceridy v krvi	Kolísání hladiny glukózy v krvi

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Reakce v místě injekce*

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

V otevřené studii srovnávající biodostupnost přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg podávaného do deltového nebo gluteálního svalu byly reakce v místě aplikace injekce mírně častější v případě aplikace do deltového svalu. Většina z nich byla lehká a zlepšila se při následných injekcích. Při srovnání se studiemi, kdy byl přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg injekčně aplikován do gluteálního svalu, byl opakovaný výskyt bolesti v místě aplikace častější v případě aplikace do deltového svalu.

#### *Neutropenie*

V klinickém programu s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg byla hlášena neutropenie, obvykle začínala okolo 16. dne po první injekci a trvala průměrně 18 dnů.

#### *Extrapyramidové symptomy (EPS)*

Ve studiích byl u stabilních pacientů se schizofrenií přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg spojen s vyšší četností výskytu příznaků EPS (18,4 %) než u léčby perorálním aripiprazolem (11,7 %). Nejčastěji pozorovaným příznakem byla akatizie (8,2 %), obvykle začínala kolem 10. dne po první injekci a trvala průměrně 56 dnů. U subjektů s akatizií byla obvykle nasazena léčba anticholinergiky, primárně benzatropin-mesilát a trihexyfenidyl. Méně často byl ke zvládnutí akatizie podáván propranolol nebo benzodiazepiny (klonazepam a diazepam). V četnosti výskytu následoval parkinsonismus v míře 6,9 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg, 4,15 % u aripiprazolu 10 mg až 30 mg v tabletové formě a 3,0 % u placeba.

#### *Dystonie*

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

#### *Tělesná hmotnost*

Během dvojité zaslepené fáze 38týdenní dlouhodobé studie s aktivní kontrolou (viz bod 5.1) byla incidence nárůstu tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  mezi počáteční a poslední návštěvou 9,5 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 11,7 % u perorálních 10 mg až 30 mg tablet aripiprazolu. Incidence snížení tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  od počáteční po poslední návštěvu byla 10,2 % u Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 4,5 % u perorálních 10 mg až 30 mg tablet aripiprazolu. Během dvojité zaslepené, placebem kontrolované fáze 52týdenní dlouhodobé studie (viz bod 5.1) byla incidence nárůstu tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  od počátečního stavu po poslední návštěvu 6,4 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 5,2 % u placeba. Incidence snížení tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  od počátečního stavu po poslední návštěvu byla 6,4 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 6,7 % u placeba. Během dvojité zaslepené léčby byla průměrná hodnota změny tělesné hmotnosti od počáteční po poslední návštěvu  $-0,2$  kg u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a  $-0,4$  kg u placeba ( $p = 0,812$ ).

#### *Prolaktin*

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

#### *Patologické hráčství a jiné 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**

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

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

##### Známky a příznaky

V klinických studiích a v postmarketingových zkušenostech bylo pozorováno náhodné nebo záměrné akutní předávkování samotným aripiprazolem u dospělých pacientů s hlášenými odhadovanými dávkami až 1 260 mg (41násobek nejvyšší doporučené denní dávky aripiprazolu) bez fatálních následků. Potenciálně medicínsky důležité známky a příznaky zahrnovaly letargii, 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 zvládnutí příznaků. Má být zvažena možnost působení dalších léčivých přípravků. Ihned by se tudíž mělo začít s monitorováním kardiovaskulárního systému včetně průběžného monitoringu EKG k odhalení možných arytmií. Po jakémkoli potvrzeném předávkování aripiprazolem nebo při podezření na něj má lékařský dohled a sledování trvat až do pacientova zotavení.

##### Hemodialýza

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie je zprostředkována prostřednictvím kombinace částečného agonismu dopaminových D<sub>2</sub> a serotoninových 5-HT<sub>1A</sub> receptorů a antagonismu serotoninových 5-HT<sub>2A</sub> receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a agonistické vlastnosti na modelech dopaminergní hypoaktivity. Aripiprazol *in vitro* vykazuje vysokou vazebnou 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, středně silnou 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 středně silnou vazebnou afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům. Některé další klinické účinky aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, než jsou subtypy dopaminových a serotoninových receptorů.

Dávky perorálního aripiprazolu v rozsahu od 0,5 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

##### *Udržovací léčba schizofrenie u dospělých*

##### Abilify Maintena 400 mg/300 mg

Účinnost přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg v udržovací léčbě pacientů se schizofrenií byla stanovena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených dlouhodobých studiích.

Pivovní studií byla 38týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie navržena za účelem prokázat účinnost, bezpečnost a snášenlivost tohoto léčivého přípravku, podávaného jako injekce jednou měsíčně ve srovnání s perorálními 10 mg až 30 mg tabletami aripiprazolu, podávanými jednou denně v udržovací léčbě u dospělých pacientů se schizofrenií. Tato studie se skládala ze screeningové fáze a 3 léčebných fází: konverzní fáze, fáze perorální stabilizace a dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované fáze.

Šest set šedesát dva pacientů vyhovujících pro 38týdenní, dvojitě zaslepenou, aktivně kontrolovanou fázi, bylo náhodně zařazeno v poměru 2:2:1 do jedné z 3 léčebných skupin dvojitě zaslepené léčby: 1) Abilify Maintena 400 mg/300 mg 2) stabilizační dávka perorálního aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg nebo 3) injekční aripiprazol s dlouhodobým účinkem v dávce 50 mg/25 mg. Injekční dávka aripiprazolu s dlouhodobým účinkem, 50 mg/25 mg, byla zařazena jako nízká dávka aripiprazolu k testování kontrolní citlivosti pro design noninferiority.

Výsledky analýzy primárního cílového parametru účinnosti, odhadovaného podílu pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované fáze prokázaly, že Abilify Maintena 400 mg/300 mg je noninferiorní vůči perorálním tabletám aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg.

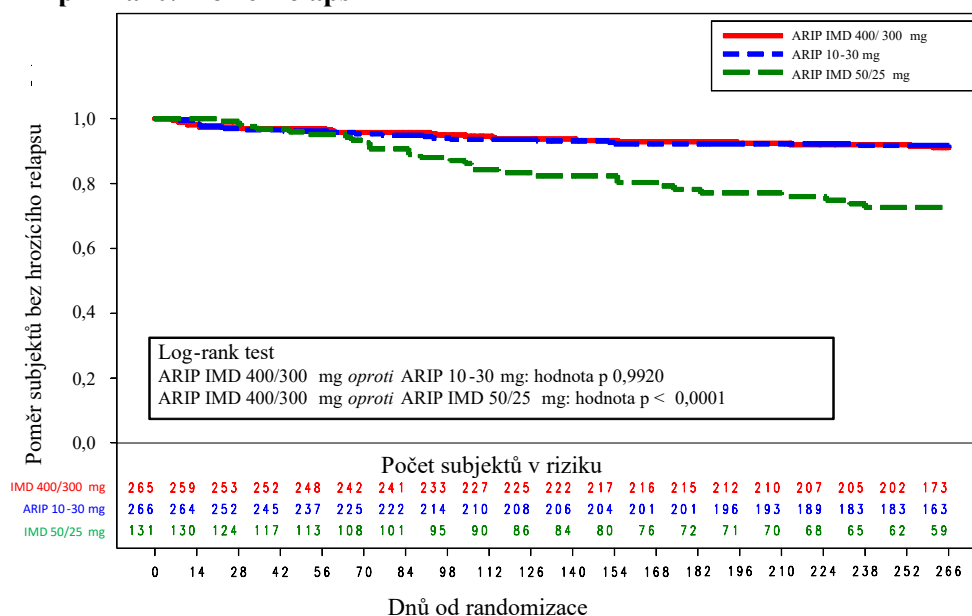
Odhadovaná míra relapsu do konce 26. týdne byla 7,12 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 7,76 % u perorálních tablet aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg, rozdíl -0,64 %.

Interval spolehlivosti 95 % CI (-5,26, 3,99) pro rozdíl v odhadovaném podílu pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne vylučoval předem definovanou mez noninferiority 11,5 %. Proto je přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg noninferiorní vůči perorálním tabletám aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg.

Odhadovaný podíl pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne pro přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg byl 7,12 %, což je statisticky významně méně než u injekčního aripiprazolu s dlouhodobým účinkem v dávce 50 mg/25 mg (21,80 %;  $p = 0,0006$ ). Proto byla stanovena superiorita přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg oproti injekčnímu aripiprazolu s dlouhodobým účinkem v dávce 50 mg/25 mg, a byla potvrzena validita designu studie.

Kaplanovy-Meierovy křivky času od randomizace k hrozícímu relapsu během 38týdenní, dvojitě zaslepené aktivně kontrolované fáze u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg, u perorálního aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg a u injekčně podávaného aripiprazolu s dlouhodobým účinkem v dávce 50 mg/25 mg jsou uvedeny na obrázku 1.

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



POZNÁMKA: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena 400 mg/300 mg; ARIP 10 mg až 30 mg = perorální aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = aripiprazol s dlouhodobým účinkem pro injekční aplikaci

Kromě toho je noninferiorita přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg ve srovnání s perorálním aripiprazolem v dávce 10 mg až 30 mg podpořena výsledky analýzy škály PANNS (*Positive and Negative Syndrome Scale Score*).

**Tabulka 1 Celkové skóre PANSS – Změna mezi výchozí návštěvou a 38. týdnem LOCF: Randomizovaný vzorek účinnosti<sup>a, b</sup>**

Celkové skóre PANSS – Změna mezi výchozí návštěvou a 38. týdnem LOCF: Randomizovaný vzorek účinnosti <sup>a, b</sup>			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Perorální aripiprazol 10 až 30 mg/den (n = 266)	Injekční aripiprazol s dlouhodobým účinkem 50 mg/25 mg (n = 131)
<b>Průměrná výchozí hodnota (SD)</b>	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
<b>Průměrná změna (SD)</b>	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
<b>p-hodnota</b>	Nevztahuje se	0,0272	0,0002

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

Druhá studie byla 52týdenní, randomizovaná vysazovací, dvojitě zaslepená studie provedená v USA u dospělých pacientů s aktuální diagnózou schizofrenie. Tato studie se skládala ze screeningové fáze a 4 léčebných fází: konverze, perorální stabilizace, stabilizace pomocí přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná fáze. Pacienti splňující požadavek perorální stabilizace ve fázi perorální stabilizace byli zařazeni do podávání přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg s jednoduchým zaslepením a zahájili fázi stabilizace pomocí přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg minimálně po dobu 12 týdnů a maximálně po dobu 36 týdnů. Pacienti vyhovující pro dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou fázi byli náhodně zařazeni v poměru 2:1 do dvojitě zaslepené léčby s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg, resp. placebem.

Finální analýza účinnosti zahrnovala 403 randomizovaných pacientů a 80 zhoršení psychotických příznaků/hrozících relapsů. Ve skupině s placebem 39,6 % pacientů postoupilo k hrozícímu relapsu, zatímco u skupiny s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg se hrozící relaps objevil u 10 % pacientů; tedy ve skupině s placebem bylo 5,03násobně vyšší riziko hrozícího relapsu.

#### *Prolaktin*

V dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované fázi 38týdenní studie došlo mezi výchozí a poslední návštěvou k průměrnému poklesu hodnot prolaktinu ve skupině s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg (-0,33 ng/ml) ve srovnání se průměrnou hodnotou zvýšení ve skupině s perorálně podávanými tabletami aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg (0,79 ng/ml;  $p < 0,01$ ). Incidence u pacientů používajících přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg s hladinami prolaktinu > 1krát nad horní hranicí normálních hodnot (ULN) v jakémkoli hodnocení byla 5,4 % ve srovnání s 3,5 % pacientů, kteří užívali perorálně tablety aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg.

V každé léčebné skupině byla obecně vyšší incidence u mužů než u žen.

V dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi 52týdenní studie došlo mezi výchozí a poslední návštěvou k průměrnému poklesu hodnot prolaktinu ve skupině s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg (-0,38 ng/ml) ve srovnání se průměrnou hodnotou zvýšení ve skupině s placebem (1,67 ng/ml). Incidence u pacientů užívajících přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg s hladinami prolaktinu > 1krát nad horní hranicí normálních hodnot (ULN) byla 1,9 % ve srovnání se 7,1 % u pacientů s placebem.

#### *Akutní léčba schizofrenie u dospělých*

Účinnost přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg u dospělých pacientů s akutním relapsem schizofrenie byla stanovena v krátkodobé (12týdenní), randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (n = 339).

Primární cílový parametr (změna celkového skóre PANSS z výchozí hodnoty do týdne 10) prokázal superioritu přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 167) oproti placebo (n = 172).

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

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

<b>Celkové skóre PANSS – Změna z výchozí hodnoty do 10. týdne: Randomizovaný vzorek účinnosti<sup>a</sup></b>		
	<b>Abilify Maintena 400 mg/300 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Průměrná výchozí hodnota (SD)</b>	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
<b>Průměrná hodnota změny LS (SE)</b>	-26,8 (1,6)	-11,7 (1,6)



	n = 99	n = 81
<b>P-hodnota</b>	< 0,0001	
<b>Rozdíl v léčbě<sup>b</sup> (95 % CI)</b>	-15,1 (-19,4; -10,8)	

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

<sup>b</sup> Rozdíl (Abilify Maintena minus placebo) v nejmenších čtvercích znamenají změnu oproti výchozímu stavu.

Přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg také vykázal statisticky signifikantní zlepšení příznaků vyjádřených změnou skóre dotazníku CGI-S (*Clinical Global Impressions Severity*) od zahájení léčby do 10. týdne

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

Bezpečnostní profil byl v souladu s profilem přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg. Nicméně byly zaznamenány rozdíly oproti udržovací léčbě schizofrenie. V krátkodobé (12týdenní), randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii byla incidence zvýšení tělesné hmotnosti a akatzie u pacientů léčených přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg minimálně dvakrát vyšší než u placeba. Incidence zvýšení tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  z výchozí hodnoty do poslední návštěvy (týden 12) byla 21,5 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg ve srovnání s 8,5 % u skupiny s placebem. Akatzie byla nejčastěji pozorovaným příznakem EPS (Abilify Maintena 400 mg/300 mg 11,4 % a skupina s placebem 3,5 %).

#### *Pediatrická populace*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

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

### Distribuce

Na základě výsledků ze studií perorálního podávání aripiprazolu je aripiprazol široce distribuován do celého těla a zdánlivý distribuční objem 4,9 l/kg svědčí o rozsáhlé extravaskulární distribuci. V terapeutických koncentracích se aripiprazol a dehydroaripiprazol váže na sérové proteiny více než v 99 %, a to především na albumin.

### Biotransformace

Aripiprazol se extenzivně metabolizuje v játrech převážně třemi biotransformačními cestami: dehydrogenací, hydroxylací a N-dealkylací. Na základě studií *in vitro* jsou za dehydrogenaci a hydroxylaci aripiprazolu zodpovědné enzymy CYP3A4 a CYP2D6, zatímco N-dealkylace je katalyzována pomocí CYP3A4. Aripiprazol představuje v systémovém oběhu převládající podíl. Po opakovaném podání dávky přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg představuje aktivní metabolit dehydroaripiprazol kolem 29,1 % až 32,5 % AUC aripiprazolu v plazmě.

### Eliminace

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

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Osoby s pomalým metabolismem CYP2D6*

Na základě farmakokinetického hodnocení populace pro přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg byla celková clearance aripiprazolu 3,71 l/h u osob s normálním metabolismem CYP2D6 a asi 1,88 l/h (asi o 50 % nižší) u osob s pomalým metabolismem CYP2D6 (pro doporučení dávky viz bod 4.2).

#### *Starší osoby*

Po perorálním podání aripiprazolu neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi staršími a mladšími zdravými jedinci. Nebyl ani zjištěn žádný vliv věku v populační farmakokinetické analýze přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg u pacientů se schizofrenií.

#### *Pohlaví*

Po perorálním podání aripiprazolu neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetice aripiprazolu mezi zdravými osobami mužského a ženského pohlaví. Nebyl ani zjištěn žádný klinicky relevantní vliv pohlaví v populační farmakokinetické analýze přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg v klinických studiích u pacientů se schizofrenií.

#### *Kouření*

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

#### *Rasa*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

Studie jednotlivých dávek perorálně podávaného aripiprazolu subjektům s různým stupněm jaterní cirhózy (třída A, B a C dle Childa a Pugh) neodhalila významný vliv jaterního onemocnění na

farmakokinetiku aripiprazolu a dehydroaripiprazolu, ale do studie byli zařazeni pouze 3 pacienti s jaterní cirhózou třídy C, což je nedostatečné pro vyvození závěrů o jejich metabolické kapacitě.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

#### Perorální aripiprazol

U perorálního aripiprazolu byly toxikologicky významné účinky pozorovány pouze po dávkách nebo expozicích dostatečně převyšujících maximální dávky nebo expozici u člověka, což ukazuje, že účinky jsou omezené nebo nemají význam při klinickém použití. Účinky zahrnovaly: adrenokortikální toxicitu závislou na dávce u potkanů po 104 týdnech perorálního podávání při 3 až 10násobku průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka a zvýšený výskyt adrenokortikálních karcinomů a kombinovaných adrenokortikálních adenomů/karcinomů u samic potkanů při přibližně 10násobku 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 při doporučené dávce.

Dalším nálezem byla cholelitiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 mg/kg/den až 125 mg/kg/den nebo přibližně 16 až 81násobku 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 % koncentrací ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

Ve studiích 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 nenarušil fertilitu.

Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené 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

#### Prášek

sodná sůl karmelózy  
mannitol (E 421)

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339)  
hydroxid sodný (E 524)

### Rozpouštědlo

voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Suspenze má být injekčně aplikována okamžitě po rekonstituci, lze ji však uchovávat v injekční lahvičce při teplotě do 25 °C po dobu až 4 hodin.

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

Suspenze má být injekčně aplikována okamžitě po rekonstituci, lze ji však uchovávat v injekční stříkačce při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin.

*Po rekonstituci*

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

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

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

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

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

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Chraňte před mrazem.

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

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

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

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

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

### *Injekční lahvička*

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

### *Rozpouštědlo*

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

### *Jednotlivé balení*

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

### *Vícečetné balení*

Balení 3 jednotlivých balení.

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

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

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

### *Jednotlivé balení*

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

### *Vícečetné balení*

Balení 3 jednotlivých balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

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

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

Intenzivně třepejte injekční stříkačkou ve vertikální poloze po dobu 20 sekund, dokud nebude přípravek stejnoměrně mléčně bílý, a okamžitě jej použijte. Pokud se injekce neaplikuje okamžitě po

rekonstituci, injekční stříkačku lze uchovat při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin. Pokud stříkačka ležela déle než 15 minut, intenzivně stříkačkou třepejte po dobu minimálně 20 sekund, aby se přípravek před podáním injekce resuspendoval.

#### *Podání do gluteálního svalu*

Pro aplikaci do gluteálního svalu je doporučena hypodermická bezpečnostní jehla 22G o délce 38 mm. U obézních pacientů (BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>) se má použít hypodermická bezpečnostní jehla 21G o délce 51 mm. Injekce se mají střídát do obou gluteálních svalů.

#### *Podání do deltového svalu*

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

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

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

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

Úplné pokyny k použití a zacházení s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg jsou uvedeny v příbalové informaci (informace určené pro zdravotnické pracovníky).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Datum první registrace: 15. listopadu 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 27. srpna 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 03. 2024

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abilify Maintena 720 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Abilify Maintena 960 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Abilify Maintena 720 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 720 mg aripirazolu (aripirazole) ve 2,4 ml (300 mg/ml).

Abilify Maintena 960 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 960 mg aripirazolu (aripirazole) ve 3,2 ml (300 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce.

Suspenze je bílá až téměř bílá. Suspenze je pH neutrální (přibližně 7,0).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

U pacientů, kteří nikdy neužívali aripirazol, musí být před zahájením léčby přípravkem Abilify Maintena zjištěna snášenlivost aripirazolu.

Titrace dávky není u přípravku Abilify Maintena nutná.

#### Počáteční režim

Při přechodu z podávání přípravku Abilify Maintena 400 mg jednou měsíčně se doporučuje podat přípravek Abilify Maintena 960 mg nejdříve za 26 dní po poslední injekci přípravku Abilify Maintena 400 mg. Přípravek Abilify Maintena 960 mg se má podávat jednou za 2 měsíce (každých 56 dní).

Zahájení lze provést jedním ze dvou režimů:

- Zahájení jednou injekcí: V den zahájení léčby po perorální terapii má být podána jedna injekce přípravku Abilify Maintena 960 mg a pokračuje se v léčbě perorálním aripirazolem v dávce 10



až 20 mg denně po dobu 14 dní, aby se udržela terapeutická koncentrace aripiprazolu dosažená při zahájení léčby.

- Zahájení dvěma injekcemi: V den zahájení léčby po perorální terapii se do různých míst (viz způsob podání) podá jedna injekce přípravku Abilify Maintena 960 mg a jedna injekce přípravku Abilify Maintena 400 mg, spolu s jednou 20mg dávkou perorálně podávaného aripiprazolu.

#### Úprava dávkovacího intervalu a dávek

Po zahájení injekční léčby je doporučená udržovací dávka jedna injekce přípravku Abilify Maintena 960 mg každý druhý měsíc. Přípravek Abilify Maintena 960 mg aplikujte jednou za dva měsíce formou jednorázové injekce 56 dní po předchozí injekci. Pacientům lze injekci podat až 2 týdny před plánovanou dvouměsíční dávkou nebo 2 týdny po ní.

Pokud se při podávání dávky přípravku Abilify Maintena 960 mg vyskytnou nežádoucí účinky, je třeba zvážit snížení dávky na přípravek Abilify Maintena 720 mg jednou za dva měsíce.

#### Vynechané dávky

Pokud od poslední injekce uplynulo více než 8 a méně než 14 týdnů, další dávku přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg je třeba podat co nejdříve. Pak se pokračuje podle plánu jednou za dva měsíce. Pokud od poslední injekce uplynulo více než 14 týdnů, další dávka přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg má být podána současně s perorálně podávaným aripiprazolem po dobu 14 dní nebo se dvěma samostatnými injekcemi (po jedné dávce Abilify Maintena 960 mg a Abilify Maintena 400 mg nebo po jedné dávce Abilify Maintena 720 mg a Abilify Maintena 300 mg), podaných současně s 20 mg perorálního aripiprazolu. Pak se pokračuje podle plánu jednou za dva měsíce.

#### Zvláštní populace

##### *Starší osoby*

Bezpečnost a účinnost přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg v léčbě schizofrenie u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla stanovena (viz bod 4.4). Nelze doporučit žádné specifické dávkování.

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávky. Doporučení pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nelze stanovit, protože dostupná data nejsou dostatečná. U těchto pacientů se dávkování má řídit opatrně. Má být upřednostněna perorální léková forma (viz bod 5.2).

##### *Osoby se známým pomalým metabolismem CYP2D6*

U pacientů se známým pomalým metabolismem CYP2D6:

- Pacienti přecházející z jednou měsíčně podávaného přípravku Abilify Maintena 300 mg: Počáteční dávkou má být jedna injekce přípravku Abilify Maintena 720 mg, a to nejdříve za 26 dní po předchozí injekci přípravku Abilify Maintena 300 mg.
- Zahájení jednou injekcí (po přechodu z perorální léčby): Počáteční dávka má být jedna injekce Abilify Maintena 720 mg a léčba pokračuje předepsanou perorální dávkou aripiprazolu po dobu 14 dní.
- Zahájení dvěma injekcemi (po přechodu z perorální léčby): Počáteční dávka má být 2 samostatné injekce, jedna injekce přípravku Abilify Maintena 720 mg a jedna injekce přípravku Abilify Maintena 300 mg, se současnou jednorázovou perorální dávkou 20 mg aripiprazolu (viz způsob podání).

Poté se podává udržovací dávka přípravku Abilify Maintena 720 mg formou jednorázové injekce jednou za dva měsíce.

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

Úpravy udržovací dávky musí být provedeny u pacientů současně užívajících silné inhibitory CYP3A4 nebo silné inhibitory CYP2D6 po dobu delší než 14 dnů. Pokud se inhibitor CYP3A4 nebo inhibitor CYP2D6 přestane užívat, dávku může být nutné zvýšit na předchozí dávku (viz bod 4.5). V případě nežádoucích účinků navzdory úpravě dávky přípravku Abilify Maintena 960 mg má být znovu vyhodnocena nutnost současného užívání inhibitoru CYP2D6 nebo CYP3A4.

Induktory CYP3A4 se nemají podávat současně s přípravkem Abilify Maintena 960 mg/720 mg po dobu delší než 14 dnů, protože hladiny aripiprazolu v krvi se sníží a mohou se snížit až pod účinnou mez (viz bod 4.5).

Pokud má pacient pomalý metabolismus cytochromu CYP2D6 a užívá silný inhibitor CYP3A4 nebo CYP2D6, přípravek Abilify Maintena 960 mg/720 mg nemá být podáván.

**Tabulka 1: Úpravy udržovacích dávek přípravku Abilify Maintena u pacientů, kteří současně užívají silné inhibitory CYP2D6, silné inhibitory CYP3A4 a/nebo induktory CYP3A4 po dobu delší než 14 dnů**

	Upravená dvouměsíční dávka
<b>Pacienti užívající přípravek Abilify Maintena 960 mg*</b>	
Silné inhibitory CYP2D6 nebo silné inhibitory CYP3A4	720 mg
Silné inhibitory CYP2D6 a silné inhibitory CYP3A4	Vyhňte se používání
Induktory CYP3A4	Vyhňte se používání

\*Vyhňte se používání u pacientů, kteří již používají 720 mg např. z důvodu nežádoucích účinků při vyšší dávce.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 17 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Abilify Maintena 960 mg a 720 mg je určen pouze k intramuskulární injekci do m. gluteus a nesmí být podáván intravenózně ani subkutánně. Smí jej podávat pouze zdravotník.

Suspenze musí být aplikována pomalu v jediné injekci (dávky nesmí být rozděleny) do m. gluteus, a to střídavě na pravou a levou stranu. Dbejte, aby nedošlo k neúmyslné aplikaci do cévy.

Pokud na úvod používáte dvě injekce (jednu s přípravkem Abilify Maintena 960 mg nebo 720 mg a druhou s přípravkem Abilify Maintena 400 mg nebo 300 mg), aplikujte je do dvou různých míst. V žádném případě je neaplikujte do stejného m. gluteus.

Úplné pokyny k použití a zacházení s přípravkem Abilify Maintena 960 mg/720 mg jsou uvedeny v příbalové informaci (informace určené pro zdravotnické pracovníky).

### 4.3 Kontraindikace

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

##### Použití u pacientů ve stavu akutní agitovanosti nebo těžké psychózy

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

##### Sebevraždy

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

##### Kardiovaskulární onemocnění

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

##### Prodloužení QT intervalu

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

##### Tardivní dyskineze

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

##### Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně fatální komplex příznaků související s antipsychotiky. V klinických studiích byly v souvislosti s léčbou aripiprazolem hlášeny vzácné případy NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexíí, svalovou rigiditou, alterací duševního stavu a projevy nestability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, pocení a srdeční dysrytmie). Mezi další příznaky může patřit zvýšení kreatinfosfokinázy, myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Byly však také hlášeny případy, kdy zvýšení kreatinfosfokinázy a rhabdomyolýza nebyly jednoznačně v souvislosti s NMS. Objeví-li se u pacienta známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, podávání všech antipsychotik, včetně aripiprazolu, musí být přerušeno (viz bod 4.8).

##### Epileptické záchvaty

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

## Starší pacienti s psychózou spojenou s demencí

### *Zvýšená mortalita*

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s perorálně užívaným aripiprazolem u starších pacientů s psychózou spojenou s Alzheimerovou chorobou (n = 938; průměrný věk: 82,4 let; rozpětí: 56 do 99 let) měli pacienti léčení aripiprazolem zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s placebem. Úmrtnost ve skupině pacientů léčených perorálně podávaným aripiprazolem byla 3,5 % ve srovnání s 1,7 % ve skupině s placebem. 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 s perorálně podávaným aripiprazolem byly u pacientů (průměrný věk: 84 let; rozpětí: 78 až 88 let) zaznamenány cerebrovaskulární nežádoucí účinky (např. cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka) včetně úmrtí. Celkově byly v těchto studiích u pacientů léčených perorálně podávaným aripiprazolem zaznamenány cerebrovaskulární nežádoucí účinky u 1,3 % pacientů ve srovnání s 0,6 % pacientů ve skupině s placebem. Tento rozdíl nebyl statisticky významný. Avšak v jedné z těchto studií s fixní dávkou byl signifikantní vztah mezi dávkou a výskytem cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u pacientů léčených aripiprazolem (viz bod 4.8).

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

## Hyperglykemie a diabetes mellitus

U pacientů léčených aripiprazolem byla zaznamenána hyperglykemie, v některých případech extrémní a spojená s ketoacidózou nebo hyperosmolárním kómatem nebo úmrtím. Specifické studie s přípravkem Abilify Maintena u pacientů s hyperglykemií nebo diabetem mellitem nebyly provedeny. Rizikové faktory, které mohou predisponovat pacienty k těžkým komplikacím, zahrnují obezitu a výskyt diabetu v rodinné anamnéze. Pacienti léčení aripiprazolem mají být sledováni kvůli známčkám a příznakům hyperglykemie (např. 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

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

## Zvýšení tělesné hmotnosti

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

## Dysfagie

Ve spojení s aripiprazolem byly pozorovány ezofageální dysmotilita a aspirace. Aripiprazol má být používán 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, kompulzivní 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 impulzivních poruch mohou být spojeny se základním onemocněním; v některých případech však bylo hlášeno, že nutkání ustala, když byla dávka snížena nebo když byl léčivý přípravek vysazen. Pokud nejsou impulzivní poruchy rozpoznány, mohou vést k újmě u pacienta a jiných osob. Pokud se u pacienta rozvinou taková nutkání, zvažte snížení dávky nebo vysazení léčivého přípravku (viz bod 4.8).

## Pády

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

## Sodík

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

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

Pro přípravek Abilify Maintena nebyly prováděny žádné studie interakcí. Níže uvedené informace jsou získány ze studií s perorálním aripiprazolem. Při hodnocení potenciálu lékových interakcí je také třeba vzít v úvahu dvouměsíční interval mezi dávkami a dlouhý poločas eliminace aripiprazolu po injekci přípravku Abilify Maintena 960 mg nebo 720 mg.

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

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

Pokud je aripiprazol podáván současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval nebo způsobují nerovnováhu elektrolytů, je nutné postupovat s opatrností.

## Možnost ovlivnění aripiprazolu jinými léčivými přípravky

### *Chinidin a jiné silné inhibitory CYP2D6*

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

### *Ketokonazol a jiné silné inhibitory CYP3A4*

V klinické studii s perorálně podávaným aripiprazolem u zdravých subjektů zvýšil silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) hodnoty AUC a  $C_{\max}$  aripiprazolu o 63 %, resp. o 37 %. Hodnoty AUC a  $C_{\max}$  dehydroaripiprazolu se zvýšily o 77 %, resp. o 43 %. Současné užití silných inhibitorů CYP3A4 u osob s pomalým metabolismem CYP2D6 může vyústit ve vyšší plazmatické koncentrace aripiprazolu

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

#### *Karbamazepin a jiné induktory CYP3A4*

Při současném podávání karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4, a perorálně podávaného aripiprazolu pacientům se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou byly geometrické průměry hodnot  $C_{max}$  a AUC pro aripiprazol o 68 %, resp. 73 % nižší ve srovnání s podáváním samotného perorálního aripiprazolu (30 mg). Obdobně byly geometrické průměry hodnot  $C_{max}$  a AUC pro dehydroaripiprazol po podání karbamazepinu o 69 %, resp. 71 % nižší než ty, které byly zjištěny po léčbě samotným perorálně podávaným aripiprazolem. Je-li přípravek Abilify Maintena 960 mg/720 mg podáván současně s ostatními induktory CYP3A4 (jako je rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin a třezalka tečkovaná), lze očekávat, že mají podobné účinky. Současné podávání induktorů CYP3A4 s přípravkem Abilify Maintena 960 mg/720 mg není vhodné, protože se snižují hladiny aripiprazolu v krvi a mohou se snížit až pod účinnou mez.

#### *Serotoninový syndrom*

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

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

### Ženy ve fertilním věku

Očekává se, že plazmatická expozice aripiprazolu po jednorázové dávce přípravku Abilify Maintena přetrvá až 34 týdnů (viz bod 5.2). S ohledem na možné budoucí těhotenství nebo kojení je to třeba vzít v úvahu při zahájení léčby žen ve fertilním věku. Přípravek Abilify Maintena má být u žen plánujících těhotenství používán, pouze pokud je to nezbytně nutné.

### Těhotenství

Neexistují adekvátní a dobře kontrolované studie aripiprazolu u těhotných žen. Byly hlášeny vrozené vady, nicméně příčinná souvislost s aripiprazolem nemohla být stanovena. Studie na zvířatech nemohly vyloučit možnost vývojové toxicity (viz bod 5.3). Patientky musí být poučeny, aby v průběhu léčby aripiprazolem informovaly svého lékaře o tom, že otěhotněly nebo otěhotnět v průběhu léčby aripiprazolem zamýšlejí.

Lékaři předepisující přípravek Abilify Maintena si mají být vědomi jeho dlouhodobého působení. Aripiprazol byl nalezen v plazmě u dospělých pacientů až 34 týdnů po jednorázovém podání suspenze s prodlouženým uvolňováním.

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

Expozice matky přípravkem Abilify Maintena před těhotenstvím a během něj může vést k nežádoucím účinkům u novorozence. Přípravek Abilify Maintena během těhotenství nepodávejte, pokud to není nezbytně nutné.

### Kojení

Aripiprazol a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka v takovém množství, že pokud je přípravek Abilify Maintena podáván kojícím ženám, jsou účinky na kojence pravděpodobné. Vzhledem k očekávanému přetrvání přípravku Abilify Maintena v plazmě (až 34 týdnů po jediné dávce, viz bod 5.2), mohou být kojené děti ohroženy, i když je přípravek Abilify Maintena podán dlouho před kojením. Pacientky aktuálně či v posledních 34 týdnech léčené přípravkem Abilify Maintena nemají kojit.

### 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

Bezpečnostní profil přípravků Abilify Maintena 960 mg a Abilify Maintena 720 mg při léčbě schizofrenie u dospělých je založen na adekvátních a dobře kontrolovaných studiích přípravků Abilify Maintena 400 mg a Abilify Maintena 300 mg. Obecně byly nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg podobné jako ve studiích přípravků Abilify Maintena 400 mg/300 mg.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky hlášenými u  $\geq 5\%$  pacientů ve dvou dvojitě zaslepených dlouhodobých studiích přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg bylo zvýšení tělesné hmotnosti (9,0 %), akatizie (7,9 %) a nespavost (5,8 %). V klinických studiích přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky zvýšení tělesné hmotnosti (22,7 %), bolest v místě injekce (18,2 %), akatizie (9,8 %), úzkost (8,3 %), bolest hlavy (7,6 %), nespavost (7,6 %) a zácpa (6,1).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků přípravků Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 960 mg/720 mg je uveden v následující tabulce. Údaje v tabulce byly sestaveny na základě nežádoucích účinků hlášených z klinických hodnocení, popř. z použití po uvedení přípravku na trh.

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

Nežádoucí účinky uvedené s četností „není známo“ byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Neutropenie Anemie Trombocytopenie Snížený počet neutrofilů Snížený počet leukocytů	Leukopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Hypersenzitivita	Alergická reakce (např. anafylaktická reakce, angioedém, včetně oteklého jazyka, edému jazyka, edému obličeje, pruritu nebo kopřivky)
<b>Endokrinní poruchy</b>		Snížená hladina prolaktinu v krvi Hyperprolaktinemie	Diabetické hyperosmolární kóma Diabetická ketoacidóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Zvýšení tělesné hmotnosti <sup>a</sup> Diabetes mellitus Snížení tělesné hmotnosti	Hyperglykemie Hypercholesterolemie Hyperinzulinemie Hyperlipidemie Hypertriglyceridemie Porucha chuti k jídlu	Anorexie Snížená chuť k jídlu <sup>b</sup> Hyponatremie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Agitovanost Úzkost Neklid Insomnie	Sebevražedná představa Psychotická porucha Halucinace Blud Hypersexualita Panická reakce Deprese Afektivní labilita Apatie Dysforie Porucha spánku Bruxismus Snížené libido Změněná nálada	Dokonaná sebevražda Sebevražedný pokus Patologické hráčství Impulzivní poruchy Záchvatovité přejídání se Kompulzivní nakupování Poriománie Nervozita Agresivita
<b>Poruchy nervového systému</b>	Extrapyramidová porucha Akatizie Tremor Dyskineze Sedace Somnolence Závrať Bolest hlavy	Dystonie Tardivní dyskineze Parkinsonismus Porucha pohybu Psychomotorická hyperaktivita Syndrom neklidných nohou Fenomén ozubeného kola Hypertonie Bradykineze Slinění Dysgeuzie Parosmie	Neuroleptický maligní syndrom Generalizovaný tonicko-klonický záchvat Serotoninový syndrom Porucha řeči
<b>Poruchy oka</b>		Okulogyrická krize Rozmazané vidění Bolest oka Diplopie Fotofobie	



<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Srdeční poruchy</b>		Komorové extrasystoly Bradykardie Tachykardie Snížení amplitudy T vlny na elektrokardiogramu Abnormální elektrokardiogram Inverze T vlny na elektrokardiogramu	Náhlá smrt Srdeční zástava Torsades de pointes Komorové arytmie QT prodloužení
<b>Cévní poruchy</b>		Hypertenze Ortostatická hypotenze Zvýšený krevní tlak	Synkopa Venózní embolizace (včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel Škytavka	Orofaryngeální spasmus Laryngospasmus Aspirační pneumonie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Sucho v ústech	Gastroesofageální reflux Dyspepsie Zvracení Diarea Nauzea Bolest v epigastriu Břišní diskomfort Obstipace Časté vyprazdňování střev Hypersekrece slin	Pankreatitida Dysfagie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Abnormální funkční jaterní test Zvýšené jaterní enzymy Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšený bilirubin v krvi Zvýšená aspartátaminotransferáza	Selhání jater Ikterus Hepatitida Zvýšená alkalická fosfatáza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Alopecie Akné Rosacea Ekzém Kožní indurace	Vyrážka Fotosenzitivní reakce Hyperhidróza Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Muskuloskeletální ztuhlost	Svalová rigidita Svalové spasmy Svalové fascikulace Tuhost svalů Myalgie Bolest v končetině Artralgie Bolest zad Omezená kloubní hybnost Rigidita šje Trismus	Rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Nefrolitiáza Glykosurie	Močová retence Močová inkontinence
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</b>			Syndrom z vysazení léku u novorozenců
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Erektivní dysfunkce	Galaktorea Gynekomastie Citlivost prsu Vulvovaginální suchost	Priapismus
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Bolest v místě injekce <sup>a</sup> Indurace v místě injekce Únava	Pyrexie Astenie Porucha chůze Hrudní diskomfort Reakce v místě injekce Erytém v místě injekce Zduření v místě injekce Diskomfort v místě injekce Pruritus v místě injekce Žízeň Pomalost	Porucha termoregulace (tj. hypotermie, pyrexie) Bolest na hrudi Periferní otok
<b>Vyšetření</b>	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi	Zvýšená glykemie Snížená glykemie Zvýšený glykosylovaný hemoglobin Zvýšený obvod pasu Snížený cholesterol v krvi Snížené triacylglyceroly v krvi	Kolísání hladiny glukózy v krvi

a: Hlášeno jako velmi časté v klinických studiích s přípravkem Abilify Maintena 960 mg/720 mg.

b: Hlášeno pouze v programu klinických studií Abilify Maintena 960 mg/720 mg

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Reakce v místě injekce*

V uvedené otevřené studii hlásilo 18,2 % u pacientů s přípravkem Abilify Maintena 960 mg a 9,0 % pacientů s přípravkem Abilify Maintena 400 mg nějakou nežádoucí příhodu v místě injekce (všechny byly hlášeny jako bolest v místě injekce). V obou léčebných skupinách se většina těchto bolestí

objevila už při první injekci přípravku Abilify Maintena 960 mg (21 z 24 pacientů) nebo přípravku Abilify Maintena 400 mg (7 z 12 pacientů), odezněla během 5 dnů a jejich četnost a intenzita při následných injekcích klesala. Celkové průměrné skóre na vizuální analogové stupnici bolesti (0 = žádná bolest až 100 = nesnesitelná bolest) hlášené pacientem bylo u obou léčebných skupin při poslední injekci podobné: 0,8 před a 1,4 po podání přípravku Abilify Maintena 960 mg a 1,3 po podání přípravku Abilify Maintena 400 mg.

#### *Neutropenie*

V klinickém programu s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg byla hlášena neutropenie, obvykle začínala okolo 16. dne po první injekci a trvala průměrně 18 dnů.

#### *Extrapyramidové symptomy (EPS)*

Ve studiích byl u stabilních pacientů se schizofrenií přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg spojen s vyšší četností výskytu příznaků EPS (18,4 %) než u léčby perorálním aripiprazolem (11,7 %). Nejčastěji pozorovaným příznakem byla akatizie (8,2 %), obvykle začínala kolem 10. dne po první injekci a trvala průměrně 56 dnů. U subjektů s akatizií byla obvykle nasazena léčba anticholinergiky, primárně benzatropin-mesilát a trihexyfenidyl. Méně často byl ke zvládnutí akatizie podáván propranolol nebo benzodiazepiny (klonazepam a diazepam). V četnosti výskytu následoval parkinsonismus v míře 6,9 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg, 4,2 % u aripiprazolu 10 mg až 30 mg v tabletové formě a 3,0 % u placebo.

Údaje z otevřené studie pacientů léčených přípravkem Abilify Maintena 960 mg ukázaly minimální změnu oproti výchozímu stavu ve skóre EPS, hodnoceném pomocí škál Simpson-Angus (SAS), Abnormal Involuntary Movement (AIMS) a Barnes Akathisia Rating (BARS). Incidence příhod souvisejících s EPS u pacientů léčených s přípravkem Abilify Maintena 960 mg byla 18,2 % v porovnání s výskytem u pacientů léčených přípravkem Abilify Maintena 400 mg, kde byla 13,4 %.

#### *Dystonie*

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

#### *Tělesná hmotnost*

Během dvojité zaslepené fáze 38týdenní dlouhodobé studie s aktivní kontrolou (viz bod 5.1) byla incidence nárůstu tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  mezi počáteční a poslední návštěvou 9,5 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 11,7 % u perorálních 10 mg až 30mg tablet aripiprazolu. Incidence snížení tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  od počáteční po poslední návštěvu byla 10,2 % u Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 4,5 % u perorálních 10 mg až 30 mg tablet aripiprazolu. Během dvojité zaslepené, placebem kontrolované fáze 52týdenní dlouhodobé studie (viz bod 5.1) byla incidence nárůstu tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  od počátečního stavu po poslední návštěvu 6,4 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 5,2 % u placebo. Incidence snížení tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  od počátečního stavu po poslední návštěvu byla 6,4 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 6,7 % u placebo. Během dvojité zaslepené léčby byla průměrná hodnota změny tělesné hmotnosti od počáteční po poslední návštěvu  $-0,2$  kg u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a  $-0,4$  kg u placebo ( $p = 0,812$ ).

V otevřené randomizované studii s opakovanými dávkami u dospělých pacientů se schizofrenií (a bipolární poruchou I), kde byla posuzována dvouměsíční léková forma přípravku Abilify Maintena 960 mg a měsíčně podávaný přípravek Abilify Maintena 400 mg, došlo celkově u  $\geq 7\%$  k zvýšení tělesné hmotnosti oproti zahájení léčby, a tato hodnota byla u obou přípravků srovnatelná: Abilify Maintena 960 mg 40,6 %, Abilify Maintena 400 mg 42,9 %. Průměrná změna tělesné hmotnosti od zahájení léčby do poslední návštěvy činila 3,6 kg (Abilify Maintena 960 mg) a 3,0 kg (Abilify Maintena 400 mg).

### *Prolaktin*

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

### *Patologické hráčství a jiné impulzivní poruchy*

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

V klinických studiích s aripiprazolem nebyly hlášeny žádné případy předávkování s nežádoucími účinky. I když jsou zkušenosti s předávkováním aripiprazolem omezené, u několika málo případů (náhodných nebo úmyslných) hlášených v klinických studiích s perorálním aripiprazolem či po uvedení na trh činila odhadovaná nejvyšší dávka celkem 1 260 mg a nedošlo k žádnému úmrtí.

Možnost dose dumpingu (nárazového uvolnění celé dávky) byla ověřována simulací plazmatických koncentrací aripiprazolu po úplné absorpci dávky přípravku Abilify Maintena 960 mg v systémovém oběhu. Na základě výsledků simulace platí, že pokud by k dumpingu došlo, koncentrace aripiprazolu mohou dosáhnout až 13,5násobku koncentrací pozorovaných po běžné terapeutické dávce přípravku Abilify Maintena 960 mg bez tohoto efektu. Koncentrace aripiprazolu by navíc po dumpingu klesaly na hodnoty obvyklé po podání přípravku Abilify Maintena 960 mg po dobu pět dní.

### Známky a příznaky

Dávejte pozor, aby nedošlo k neúmyslné aplikaci přípravku do cévy. Po jakémkoli potvrzeném nebo suspektním předávkování či neúmyslném intravenózním podání aripiprazolu je nutné pacienta pečlivě sledovat. Potenciálně medicínsky významné známky a příznaky předávkování byly letargie, zvýšení krevního tlaku, somnolence, tachykardie, nauzea, zvracení a průjem.

### Léčba předávkování

Specifické antidotum proti aripiprazolu neexistuje. Při léčbě předávkování je vhodné zaměřit se na podpůrnou péči a zajistit pečlivý lékařský dohled a monitorování. Zajistěte dostatečné dýchací cesty, zásobení kyslíkem a ventilaci. Monitorujte srdeční rytmus a vitální funkce. Nasad'te podpůrnou a symptomatickou léčbu. Vhodná jsou všeobecná opatření využívaná k léčbě předávkování jakýmkoli léčivým přípravkem. Vezměte v úvahu, že mohlo dojít k předávkování více léčivými přípravky. Při volbě léčby a formy zotavení je třeba vzít v úvahu dlouhodobé působení léčivého přípravku a dlouhý eliminační poločas aripiprazolu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

## Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie je zprostředkována prostřednictvím kombinace částečného agonismu dopaminových D<sub>2</sub> a serotoninových 5-HT<sub>1A</sub> receptorů a antagonismu serotoninových 5-HT<sub>2A</sub> receptorů. Na zvířecích modelech dopaminergní hyperaktivity vykazoval aripiprazol antagonistické vlastnosti a agonistické vlastnosti na modelech dopaminergní hypoaktivity. Aripiprazol *in vitro* vykazuje vysokou vazebnou 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, středně silnou 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 středně silnou vazebnou afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům. Některé další klinické účinky aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, než jsou subtypy dopaminových a serotoninových receptorů.

Dávky perorálního aripiprazolu v rozsahu od 0,5 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

### *Udržovací léčba schizofrenie u dospělých*

Účinnost přípravku Abilify Maintena 960 mg podávaného jednou za dva měsíce byla stanovena částečně na základě farmakokinetického přemostění u otevřené, vícedávkové a randomizované multicentrické studie s paralelními rameny. Studie prokázala, že přípravek Abilify Maintena 960 mg zajistí podobné koncentrace aripiprazolu (a tedy i účinnost) jako přípravek Abilify Maintena 400 mg, a to po celou dobu mezi dávkami (viz bod 5.2).

Podobnost plazmatických koncentrací aripiprazolu u přípravků Abilify Maintena 960 mg a Abilify Maintena 400 mg je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2: Poměr geometrických průměrů a interval spolehlivosti (CI) po čtvrté dávce přípravku Abilify Maintena 960 mg nebo sedmé a osmé dávce přípravku Abilify Maintena 400 mg v otevřené studii**

Parametr	Poměr (Abilify Maintena 960 mg / Abilify Maintena 400 mg)	90% CI
AUC <sub>0-56</sub> <sup>a</sup>	1,006 <sup>c</sup>	0,851–1,190
C <sub>56</sub> /C <sub>28</sub> <sup>b</sup>	1,011 <sup>d</sup>	0,893–1,145
C <sub>max</sub> <sup>b</sup>	1,071 <sup>c</sup>	0,903–1,270

<sup>a</sup> AUC<sub>0-56</sub> po čtvrtém podání přípravku Abilify Maintena 960 mg nebo součet hodnot AUC<sub>0-28</sub> po sedmém a osmém podání přípravku Abilify Maintena 400 mg.

<sup>b</sup> Plazmatické koncentrace aripiprazolu po čtvrtém podání přípravku Abilify Maintena 960 mg (C<sub>56</sub>) nebo osmém podání přípravku Abilify Maintena 400 mg (C<sub>28</sub>).

<sup>c</sup> Abilify Maintena 960 mg (n = 34), Abilify Maintena 400 mg (n = 32).

<sup>d</sup> Abilify Maintena 960 mg (n = 96), Abilify Maintena 400 mg (n = 82).

Účinnost přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg při léčbě schizofrenie je dále podpořena prokázanou účinností přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg, jak je uvedeno dále.

### *Účinnost přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg*

Účinnost přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg v udržovací léčbě pacientů se schizofrenií byla stanovena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených dlouhodobých studiích.

Pivovní studií byla 38týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie navržená za účelem prokázat účinnost, bezpečnost a snášenlivost tohoto léčivého přípravku, podávaného jako injekce jednou měsíčně, ve srovnání s perorálními 10mg až 30mg tabletami aripiprazolu, podávanými jednou denně v udržovací léčbě u dospělých pacientů se schizofrenií. Tato studie se skládala ze

screeningové fáze a 3 léčebných fází: konverzní fáze, fáze perorální stabilizace a dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované fáze.

Šest set šedesát dva pacientů vyhovujících pro 38týdenní, dvojitě zaslepenou, aktivně kontrolovanou fázi, bylo náhodně zařazeno v poměru 2:2:1 do jedné ze 3 léčebných skupin dvojitě zaslepené léčby: 1) Abilify Maintena, 2) stabilizační dávka perorálního aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg, nebo 3) injekční aripiprazol s dlouhodobým účinkem v dávce 50 mg/25 mg. Dávka aripiprazolu 50 mg/25 mg ve formě injekcí s dlouhodobým účinkem byla zařazena jako nízká dávka aripiprazolu k testování kontrolní citlivosti pro design noninferiority.

Výsledky analýzy primárního cílového parametru účinnosti, odhadovaného podílu pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované fáze prokázaly, že přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg je noninferiorní vůči perorálním tabletám aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg.

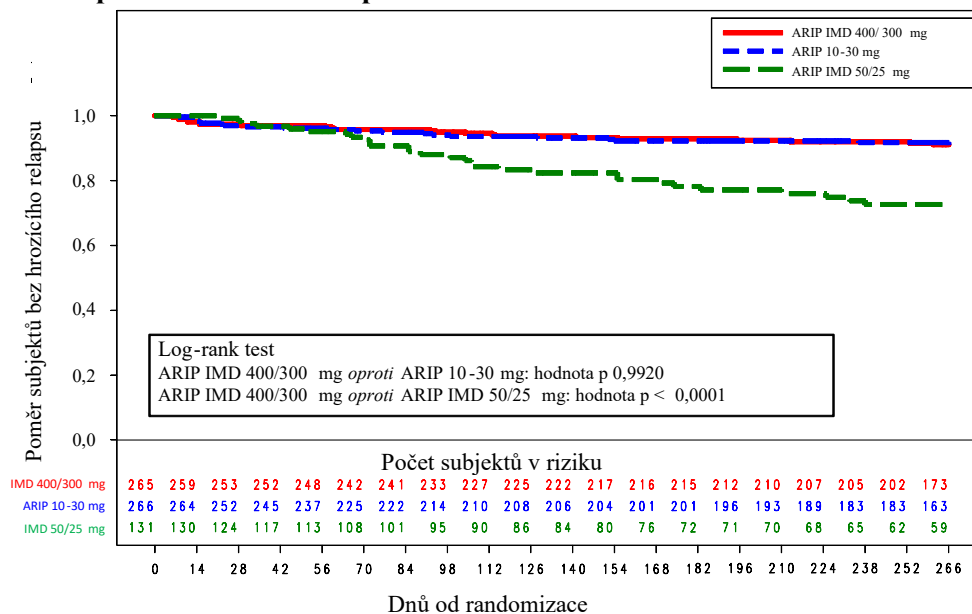
Odhadovaná míra relapsu do konce 26. týdne byla 7,12 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg a 7,76 % u perorálních tablet aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg, rozdíl -0,64 %.

Interval spolehlivosti 95 % CI (-5,26, 3,99) pro rozdíl v odhadovaném podílu pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne vyloučil předem definovanou mez noninferiority 11,5 %. Proto je přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg noninferiorní vůči perorálním tabletám aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg.

Odhadovaný podíl pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne pro přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg byl 7,12 %, což je statisticky významně méně než u injekčního aripiprazolu s dlouhodobým účinkem v dávce 50 mg/25 mg (21,80 %;  $p = 0,0006$ ). Proto byla stanovena superiorita přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg oproti injekčnímu aripiprazolu s dlouhodobým účinkem v dávce 50 mg/25 mg, a byla potvrzena validita designu studie.

Kaplanovy-Meierovy křivky času od randomizace k hrozícímu relapsu během 38týdenní, dvojitě zaslepené aktivně kontrolované fáze u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg, u perorálního aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg a u injekčně podávaného aripiprazolu s dlouhodobým účinkem v dávce 50 mg/25 mg jsou uvedeny na obrázku 1.

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



POZNÁMKA: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena; ARIP 10 mg až 30 mg = perorální aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = injekční aripiprazol s dlouhodobým účinkem

Kromě toho je noninferiorita přípravku Abilify Maintena ve srovnání s perorálním aripiprazolem v dávce 10 mg až 30 mg podpořena výsledky analýzy škály PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale Score*).

**Tabulka 3 Celkové skóre PANSS – Změna mezi výchozí návštěvou a 38. týdnem LOCF (nahrazení chybějících údajů poslední dostupnou hodnotou): Randomizovaný vzorek účinnosti<sup>a, b</sup>**

	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Perorální aripiprazol 10 až 30 mg/den (n = 266)	Injekční aripiprazol s dlouhodobým účinkem, 50 mg/25 mg (n = 131)
<b>Průměrná výchozí hodnota (SD)</b>	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
<b>Průměrná změna (SD)</b>	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
<b>p-hodnota</b>	Nevztahuje se	0,0272	0,0002

<sup>a</sup> Záporná změna ve skóre naznačuje zlepšení.

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

Druhá studie byla 52týdenní, randomizovaná vysazovací, dvojitě zaslepená studie provedená v USA u dospělých pacientů s aktuální diagnózou schizofrenie. Tato studie se skládala ze screeningové fáze a 4 léčebných fází: konverze, perorální stabilizace, stabilizace i.m. dávky a dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná fáze. Pacienti splňující požadavek perorální stabilizace ve fázi perorální stabilizace byli zařazeni do podávání přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg s jednoduchým zaslepením a zahájili fázi stabilizace i.m. dávky minimálně po dobu 12 týdnů a maximálně po dobu 36 týdnů. Pacienti vyhovující pro dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou fázi byli náhodně zařazeni v poměru 2:1 do dvojitě zaslepené léčby s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg, resp. placebem.

Finální analýza účinnosti zahrnovala 403 randomizovaných pacientů a 80 zhoršení psychotických příznaků/hrozících relapsů. Ve skupině s placebem 39,6 % pacientů postoupilo k hrozícímu relapsu, zatímco u skupiny s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg se hrozící relaps objevil u 10 % pacientů; tedy ve skupině s placebem bylo 5,03násobně vyšší riziko hrozícího relapsu.

#### *Prolaktin*

V dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované fázi 38týdenní studie došlo mezi výchozí a poslední návštěvou k průměrnému poklesu hodnot prolaktinu ve skupině s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg (-0,33 ng/ml) ve srovnání s průměrnou hodnotou zvýšení ve skupině s perorálně podávanými tabletami aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg (0,79 ng/ml;  $p < 0,01$ ). Incidence u pacientů používajících přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg s hladinami prolaktinu > 1krát nad horní hranicí normálních hodnot (ULN) v jakémkoli hodnocení byla 5,4 % ve srovnání s 3,5 % pacientů, kteří užívali perorálně tablety aripiprazolu v dávce 10 mg až 30 mg.

V každé léčebné skupině byla obecně vyšší incidence u mužů než u žen.

V dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi 52týdenní studie došlo mezi výchozí a poslední návštěvou k průměrnému poklesu hodnot prolaktinu ve skupině s přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg (-0,38 ng/ml) ve srovnání s průměrnou hodnotou zvýšení ve skupině s placebem (1,67 ng/ml). Incidence u pacientů používajících přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg s hladinami prolaktinu > 1krát nad horní hranicí normálních hodnot (ULN) byla 1,9 % ve srovnání se 7,1 % u pacientů s placebem.

#### *Akutní léčba schizofrenie u dospělých*

Účinnost přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg u dospělých pacientů s akutním relapsem schizofrenie byla stanovena v krátkodobé (12týdenní), randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii ( $n = 339$ ).

Primární cílový parametr (změna celkového skóre PANSS z výchozí hodnoty do týdne 10) prokázal superioritu přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg ( $n = 167$ ) oproti placebo ( $n = 172$ ).

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

**Tabulka 4 Celkové skóre PANSS – Změna z výchozí hodnoty do 10. týdne: Randomizovaný vzorek účinnosti**

	<b>Abilify Maintena 400 mg/300 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Průměrná výchozí hodnota (SD)</b>	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
<b>Průměrná hodnota změny LS (SE)</b>	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
<b>p-hodnota</b>	< 0,0001	
<b>Rozdíl v léčbě<sup>b</sup> (95 % CI)</b>	-15,1 (-19,4; -10,8)	

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

<sup>b</sup> Rozdíl (Abilify Maintena minus placebo) v nejmenších čtvrcích znamenají změnu oproti výchozímu stavu.

Přípravek Abilify Maintena 400 mg/300 mg také vykázal statisticky signifikantní zlepšení příznaků vyjádřených změnou skóre dotazníku CGI-S (*Clinical Global Impressions Severity*) od zahájení léčby do 10. týdne.

Osobní a sociální fungování bylo vyhodnoceno pomocí stupnice osobní a sociální výkonnosti (Personal and Social Performance, PSP). PSP je validovaná stupnice určená pro hodnocení lékařem,



kteřá hodnotí osobní a sociální fungování ve čtyřech oblastech: společensky prospěšné aktivity (např. práce a studium), osobní a sociální vztahy, péče o sebe sama a rušivé a agresivní chování. Byl prokázán statisticky signifikantní léčebný rozdíl ve prospěch přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg ve srovnání s placebem v týdnu 10 (+ 7,1;  $p < 0,0001$ ; 95 % CI: 4,1; 10,1 s použitím modelu ANCOVA (LOCF)).

Bezpečnostní profil byl v souladu s profilem přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg. Nicméně byly zaznamenány rozdíly oproti udržovací léčbě schizofrenie. V krátkodobé (12týdenní), randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii byla incidence zvýšení tělesné hmotnosti a akatie u pacientů léčených přípravkem Abilify Maintena 400 mg/300 mg minimálně dvakrát vyšší než u placeba. Incidence zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7$  % z výchozí hodnoty do poslední návštěvy (týden 12) byla 21,5 % u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg ve srovnání s 8,5 % u skupiny s placebem. Akatie byla nejčastěji pozorovaným příznakem EPS (Abilify Maintena 400 mg/300 mg 11,4 % a skupina s placebem 3,5 %).

#### *Pediatrická populace*

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

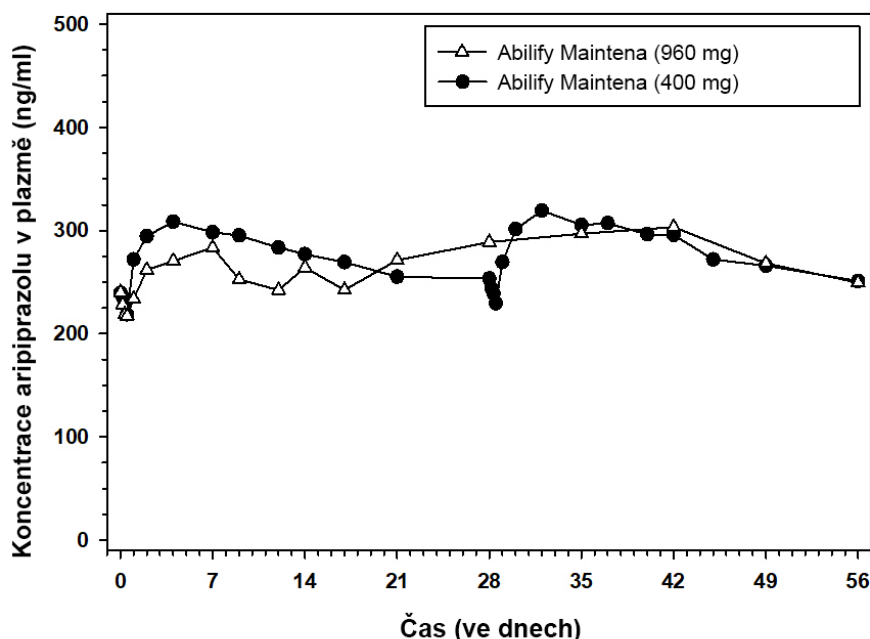
## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Dále uvedené farmakokinetické výsledky aripiprazolu po podání přípravku Abilify Maintena byly získány při podání do m. gluteus.

Abilify Maintena 960 mg/720 mg (oproti přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg) zajišťuje působení aripiprazolu po dobu 2 měsíců. Dávky přípravku Abilify Maintena 960 mg a 720 mg podávané do m. gluteus vedou k celkové expozici v rozmezí odpovídajícímu dávčám přípravku Abilify Maintena 300 mg a 400 mg jednou měsíčně. Průměrné pozorované maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) a plazmatické koncentrace aripiprazolu na konci dávkového intervalu byly navíc u přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg podobné jako u přípravku Abilify Maintena 400 mg/300 mg v odpovídajících dávčách (viz bod 5.1).

Průměrná plazmatická koncentrace aripiprazolu (ve srovnání s časovými profily po čtvrtém podání přípravku Abilify Maintena 960 mg ( $n = 102$ ) nebo po sedmém a osmém podání přípravku Abilify Maintena 400 mg ( $n = 93$ ) do m. gluteus) u pacientů se schizofrenií (a bipolární poruchou I) je znázorněna na obrázku 2.

**Obrázek 2: Průměrná plazmatická koncentrace aripiprazolu v porovnání s časovým profilem po čtvrtém podání přípravku Abilify Maintena 960 mg nebo sedmém a osmém podání přípravku Abilify Maintena 400 mg**



### Absorpce/distribuce

Absorpce aripiprazolu do systémového oběhu je po injekci do m. gluteus pomalá z důvodu nízké rozpustnosti částic aripiprazolu. Uvolňování aripiprazolu z přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg vede po podání do m. gluteus k setrvalým plazmatickým koncentracím po dobu 2 měsíců. Uvolňování léčivé látky po jednorázové dávce 780 mg dvouměsíčního aripiprazolu s dlouhodobým účinkem začíná 1. den a trvá až 34 týdnů.

### Biotransformace

Aripiprazol se extenzivně metabolizuje v játrech převážně třemi biotransformačními cestami: dehydrogenací, hydroxylací a N-dealkylací. Na základě studií *in vitro* jsou za dehydrogenaci a hydroxylaci aripiprazolu zodpovědné enzymy CYP3A4 a CYP2D6, zatímco N-dealkylace je katalyzována pomocí CYP3A4. Aripiprazol představuje v systémovém oběhu převládající podíl. Po opakovaném podání dávky přípravku Abilify Maintena 960 mg/720 mg představuje aktivní metabolit dehydroaripiprazol přibližně 30 % AUC aripiprazolu v plazmě.

### Eliminace

Po jednorázové perorální dávce označeného [<sup>14</sup>C] aripiprazolu bylo přibližně 25 % podané radioaktivity nalezeno v moči a přibližně 55 % ve stolici. Méně než 1 % nezměněného aripiprazolu se vyloučilo močí a asi 18 % se vyloučilo v nezměněné formě stolici.

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

S přípravkem Abilify Maintena nebyly provedeny žádné specifické studie u zvláštních skupin pacientů.

#### *Osoby s pomalým metabolismem CYP2D6*

Z populační farmakokinetické analýzy vyplývá, že jsou plazmatické koncentrace aripiprazolu u pomalých metabolizátorů CYP2D6 přibližně dvakrát vyšší než u normálních metabolizátorů (viz bod 4.2).

### *Starší osoby*

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

### *Pohlaví*

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

### *Kouření*

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

### *Rasa*

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

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Porucha funkce jater*

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

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

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

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

### Perorální aripiprazol

U perorálního aripiprazolu byly toxikologicky významné účinky pozorovány pouze po dávkách nebo expozicích dostatečně převyšujících maximální dávky nebo expozici u člověka, což ukazuje, že účinky jsou omezené nebo nemají význam při klinickém použití. Účinky zahrnovaly: adrenokortikální toxicitu závislou na dávce u potkanů po 104 týdnech perorálního podávání při 3 až 10násobku průměrných hodnot AUC v rovnovážném stavu při maximální doporučené dávce u člověka a zvýšený výskyt adrenokortikálních karcinomů a kombinovaných adrenokortikálních adenomů/karcinomů u samic potkanů při přibližně 10násobku 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 při doporučené dávce.

Dalším nálezem byla cholelitiáza jako následek precipitace sulfátových konjugátů hydroxymetabolitů aripiprazolu ve žluči opic po opakovaných perorálních dávkách 25 až 125 mg/kg/den nebo přibližně 16 až 81násobku maximální doporučené dávky u člověka stanovené v mg/m<sup>2</sup>.

Avšak koncentrace sulfátových konjugátů hydroxyaripiprazolu v lidské žluči při nejvyšší doporučené dávce 30 mg denně nebyly vyšší než 6 % koncentrací ve žluči zjištěných u opic v 39týdenní studii a jsou značně pod jejich limitem rozpustnosti *in vitro* (6 %).

Ve studiích 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 u člověka za genotoxický. Ve studiích reprodukční toxicity aripiprazol nenarušil fertilitu.

Vývojová toxicita, včetně na dávce závislé opožděné osifikace u plodu a možných teratogenních účinků, byla pozorována u potkanů při dávkách vedoucích k subterapeutické expozici (odvozené 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 u člověka. Toxické působení na matku se objevilo při dávkách podobných těm, které vyvolaly vývojovou toxicitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

sodná sůl karmelózy  
makrogol  
povidon (E 1201)  
chlorid sodný  
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339)  
hydroxid sodný (*k úpravě pH*) (E 524)  
voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Předplněná injekční stříkačka (polymer z cyklického olefinu) s brombutylovou pístovou zátkou a krytem hrotu a polypropylenovým pístem a opěrkou prstů.

Abilify Maintena 960 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce:

Jedno 960mg balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku a dvě sterilní bezpečnostní jehly: jednu o délce 38 mm (1,5 palce) s průměrem 22 G a jednu s rozměry 51 mm (2 palce) 21 G.

Abilify Maintena 720 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce:

Jedno 720mg balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku a dvě sterilní bezpečnostní jehly: jednu o délce 38 mm (1,5 palce) s průměrem 22 G a jednu s rozměry 51 mm (2 palce) 21 G.

#### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Uchopte injekční stříkačku do ruky a alespoň 10× na ni poklepejte. Poté ji nejméně 10 sekund důkladně protřepávejte.

*Podávání do m. gluteus*

K podávání do m. gluteus se doporučuje použít sterilní bezpečnostní jehlu o délce 38 mm (1,5 palce) a průměru 22 G; u obézních pacientů (index tělesné hmotnosti > 28 kg/m<sup>2</sup>) má být použita sterilní bezpečnostní jehla o délce 51 mm (2 palce) a průměru 21 G.

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

Úplné pokyny k použití a zacházení s přípravkem Abilify Maintena 960 mg/720 mg jsou uvedeny v příbalové informaci (informace určené pro zdravotnické pracovníky).

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

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

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

Abilify Maintena 720 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce:

EU/1/13/882/009

Abilify Maintena 960 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním v předplněné injekční stříkačce:

EU/1/13/882/010

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

Datum první registrace: 25. března 2024

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 06. 2024

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