

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aripiprazole Amneal, 5 mg, tabletki
Aripiprazole Amneal, 10 mg, tabletki
Aripiprazole Amneal, 15 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg aripiprazolu.
Każda tabletką zawiera 10 mg aripiprazolu.
Każda tabletką zawiera 15 mg aripiprazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Tabletki o mocy 10 mg: czerwień allura AC, lak (E129): 0,12 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki o mocy 5 mg:

Tabletki niepowlekane koloru niebieskiego do błękitnego, o kształcie zmodyfikowanego prostokąta o wymiarach 6,5 x 3,6 mm, o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem „A7” i „5” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Tabletki o mocy 10 mg:

Tabletki niepowlekane koloru różowego do jasnoróżowego, o kształcie zmodyfikowanego prostokąta o wymiarach 8,0 x 4,5 mm, o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem „AI008” i „10” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Tabletki o mocy 15 mg:

Tabletki niepowlekane koloru żółtego do jasnożółtego, okrągłe, o średnicy 7,0 mm, o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem „AI009” i „15” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Arypiprazol jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych oraz u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

Arypiprazol jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu występujących w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na na leczenie aripiprazolem (patrz punkt 5.1).

Arypiprazol jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu występujących w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku od 13 lat, w leczeniu trwającym do 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Schizofrenia: zalecana dawka początkowa arypiprazolu wynosi od 10 do 15 mg na dobę, a dawka podtrzymująca – 15 mg na dobę. Lek przyjmuje się raz na dobę, niezależnie od posiłków.

Arypiprazol wykazuje skuteczność w zakresie dawek od 10 do 30 mg/dobę. Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobowo 15 mg, jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobowo nie może być większa niż 30 mg.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I: zalecana dawka początkowa arypiprazolu wynosi 15 mg. Lek przyjmuje się raz na dobę, niezależnie od posiłków, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów korzystne może być przyjmowanie wyższej dawki. Maksymalna dawka dobowo nie może być większa niż 30 mg.

Zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I: w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych u pacjentów przyjmujących arypiprazol w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, przyjmowanie tego leku należy kontynuować stosując ustaloną dawkę. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego pacjenta.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku od 15 lat: zalecana dawka arypiprazolu wynosi 10 mg na dobę. Lek przyjmuje się raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od przyjmowania przez pierwsze dwa dni dawki 2 mg (stosując tym celu arypiprazol w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml). Przez kolejne dwa dni należy stopniowo zwiększać dawkę do 5 mg, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Jeśli konieczne, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 30 mg (patrz punkt 5.1).

Arypiprazol wykazuje skuteczność w zakresie dawek od 10 do 30 mg na dobę. W przypadku dawek większych niż 10 mg na dobę nie wykazano zwiększonej skuteczności, choć niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek.

Nie zaleca się stosowania arypiprazolu u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, gdyż brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku od 13 lat: zalecana dawka arypiprazolu wynosi 10 mg na dobę. Lek przyjmuje się raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od przyjmowania przez pierwsze dwa dni dawki 2 mg (stosując tym celu arypiprazol w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml). Przez kolejne dwa dni należy stopniowo podnosić dawkę do 5 mg, dochodząc ostatecznie do zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

(Jeśli uzyskanie wymaganej dawki dobowej nie jest możliwe przy użyciu niniejszego produktu, należy zastosować inne produkty lecznicze zawierające tą samą substancję czynną.)

Produkt leczniczy należy stosować jak najkrócej, przez minimalny okres konieczny do uzyskania kontroli objawów, przy czym w żadnym wypadku okres ten nie może być dłuższy niż 12 tygodni. W przypadku dawek większych od 10 mg na dobę nie wykazano zwiększonej skuteczności, a stosowanie dawki dobowej wynoszącej 30 mg wiąże się ze znacznie częstszym występowaniem istotnych działań niepożądanych obejmujących zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senność, zmęczenie i zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8). Dawki większe od 10 mg na dobę należy zatem stosować w wyjątkowych przypadkach i w warunkach ścisłej obserwacji stanu klinicznego pacjenta (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Pacjenci w młodszym wieku narażeni są na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z arypiprazolem. W związku z tym nie zaleca się stosowania arypiprazolu u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Drażliwość związana z zaburzeniem autystycznym: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Tiki związane z zespołem Tourette'a: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dostępne dane są niewystarczające, aby można było na ich podstawie sformułować zalecenia. U tych pacjentów dawkowanie należy ustalać ostrożnie. Niemniej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby maksymalną dawkę dobową wynoszącą 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono skuteczności arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku od 65 lat. Jednak z powodu większej wrażliwości tej grupy pacjentów należy rozważyć zastosowanie niższej dawki początkowej, jeśli uzasadniają to czynniki kliniczne (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

Palenie tytoniu

Biorąc pod uwagę szlak przemian metabolicznych arypiprazolu nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów palących tytoń (patrz punkt 4.5).

Modyfikacja dawkowania ze względu na interakcje

Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć, jeśli łącznie z nim podawany jest silny inhibitor CYP3A4 lub CYP2D6. Po odstawieniu inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 dawkę arypiprazolu należy zwiększyć (patrz punkt 4.5).

Dawkę arypiprazolu należy zwiększyć, jeśli łącznie z nim podawany jest silny induktor CYP3A4. Po odstawieniu induktora CYP3A4 dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć do dawki zalecanej (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Tabletki przeznaczone są do przyjmowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia przeciwpsychotycznego może minąć od kilku dni do kilku tygodni, zanim stan kliniczny pacjenta ulegnie poprawie. Przez cały ten okres pacjenci powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją lekarską.

Myśli i zachowania samobójcze

Występowanie zachowań samobójczych jest związane z chorobami psychicznymi oraz zaburzeniami nastroju, a w niektórych przypadkach opisywano je zaraz po rozpoczęciu lub zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym leczenia arypiprazolem (patrz punkt 4.8). Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem. Wyniki przeprowadzonego badania epidemiologicznego wskazują na niewystępowanie większego ryzyka myśli i zachowań samobójczych w przypadku stosowania arypiprazolu w porównaniu do analogicznego ryzyka w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Brak wystarczających danych dotyczących dzieci i młodzieży, aby można było oszacować to ryzyko u pacjentów w młodszym wieku (w wieku poniżej 18 lat), choć istnieją dowody wskazujące na utrzymywanie się ryzyka popełnienia samobójstwa również po upływie pierwszych 4 tygodni leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem.

Choroby układu krążenia

Arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi chorobami układu krążenia (z zawałem mięśnia sercowego lub chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie, niewydolnością serca lub zaburzeniami przewodzenia), chorobami naczyniowymi mózgu, stanami predysponującymi do niedociśnienia (odwodnienie, hipowolemia, przyjmowanie produktów leczniczych o działaniu hipotensyjnym) lub nadciśnienia tętniczego, w tym nadciśnienia tętniczego postępującego i nadciśnienia złośliwego.

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych opisywano przypadki żylnych chorób zakrzepowozatorowej (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ, przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia arypiprazolem należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ i wdrożyć stosowne działania zapobiegawcze.

Zaburzenia przewodzenia

W badaniach klinicznych dotyczących arypiprazolu częstość występowania wydłużenia odstępu QT była porównywalna wśród pacjentów otrzymujących arypiprazol i wśród pacjentów otrzymujących placebo. Arypiprazol, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym.

Dyskinezy późne

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok odnotowano niezbyt częste przypadki dyskinez pojawiających się w trakcie leczenia arypiprazolem. Jeśli u pacjenta leczonego arypiprazolem pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Objawy te mogą się przejściowo nasilić po odstawieniu leku. Mogą też pojawić się po raz pierwszy dopiero po odstawieniu leku.

Inne objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych arypiprazolu u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki akatyzi i parkinsonizmu. Jeśli u pacjenta leczonego arypiprazolem pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki i ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny to stanowiący potencjalne zagrożenie życia zespół objawów związanych ze stosowaniem przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. W badaniach klinicznych przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego podczas leczenia arypiprazolem notowano rzadko. Objawy kliniczne złośliwego zespołu neuroleptycznego obejmują bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności układu autonomicznego (nieregularna akcja serca lub niestabilne ciśnienie tętnicze, częstoskurcz, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe objawy mogą obejmować zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej, mioglobinurię (rabdomiolizę) oraz ostrą niewydolność nerek. Opisywano też przypadki zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizy niekoniecznie związane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym. Jeśli u pacjenta pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny lub jeśli wystąpi wysoka gorączka o niejasnej etiologii bez towarzyszących objawów klinicznych złośliwego zespołu neuroleptycznego, należy wówczas odstawić wszystkie stosowane przez pacjenta przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, włącznie z arypiprazolem.

Napady drgawkowe

W badaniach klinicznych, podczas leczenia arypiprazolem, notowano niezbyt częste przypadki napadów drgawkowych. Z tego powodu arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawkowe lub u których występują obecnie schorzenia wiążące się z występowaniem napadów drgawkowych.

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia

Zwiększona śmiertelność:

W trzech badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (n = 938; średnia wieku: 82,4 roku; zakres: 56–99 lat) dotyczących stosowania arypiprazolu u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimerera stwierdzono, że pacjenci leczeni arypiprazolem narażeni są na zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Odsetek zgonów

w grupie pacjentów leczonych arypiprazolem wyniósł 3,5%, podczas gdy w grupie pacjentów otrzymujących placebo – 1,7%. Choć przyczyny zgonów były zróżnicowane, to większość wydawała się być związana z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagły zgon sercowy) lub infekcjami (np. zapalenie płuc).

Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego

W tych samych badaniach stwierdzono ponadto występowanie działań niepożądanych w obrębie krążenia mózgowego (np. udaru mózgu, przemijających napadów niedokrwienia mózgu), w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres wieku: 78–88 lat). W ujęciu zbiorczym, we wszystkich tych badaniach, działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego odnotowano u 1,3% pacjentów leczonych arypiprazolem i 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była statystycznie znamienne. W jednym z tych badań natomiast (w badaniu, w którym arypiprazol stosowany był w dawce stałej) stwierdzono statystycznie znamiennej zależność między stosowaną dawką arypiprazolu a występowaniem działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego.

Arypiprazol nie jest wskazany do stosowania w leczeniu psychozy w przebiegu otępienia.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym arypiprazol, opisywano przypadki hiperglikemii, u części pacjentów bardzo wysokiej i prowadzącej do kwasicy ketonowej, śpiączki hiperosmolarnej lub zgonu. Wśród czynników ryzyka mogących predysponować pacjentów do ciężkich powikłań wymienia się otyłość i rodzinne obciążenie cukrzycą. W badaniach klinicznych dotyczących arypiprazolu nie stwierdzono znamienych różnic w porównaniu z placebo w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzycy) czy częstości występowania nieprawidłowych wartości glikemii. Nie są dostępne dane precyzyjnie szacujące ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią u pacjentów leczonych arypiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, aby możliwe było dokonanie bezpośrednich porównań między tymi lekami. Pacjentów leczonych jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, należy obserwować pod kątem pojawiających się u nich objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, wielomocz, wzmożone łaknienie i osłabienie siły mięśniowej), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy należy regularnie badać kątem kierunku ewentualnego pogorszenia kontroli glikemii.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania arypiprazolu — podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych — mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami alergii (patrz punkt 4.8).

Zwiększenie masy ciała

Zwiększenie masy ciała to objaw często obserwowany u chorych na schizofrenię i manię dwubiegunową ze względu na współistnienie innych schorzeń, stosowanie leków przeciwpsychotycznych powodujących zwiększenie masy ciała i niewłaściwy tryb życia, który może prowadzić do poważnych powikłań. Zwiększenie masy ciała opisywano w okresie porejestacyjnym u pacjentów przyjmujących arypiprazol. Zwykle objaw ten obserwowany jest u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka, np. cukrzyca, choroby tarczycy lub gruczolak przysadki mózgowej w wywiadzie. W badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby arypiprazol powodował istotne klinicznie zwiększenie masy ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych z udziałem nastoletnich pacjentów z manią dwubiegunową stwierdzono, że stosowanie arypiprazolu wiąże się ze zwiększeniem masy ciała po upływie 4 tygodni leczenia. U nastoletnich pacjentów z manią dwubiegunową należy w związku z tym kontrolować masę ciała. W przypadku stwierdzenia klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

Dysfagia

Stwierdzono, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu, wiąże się z zaburzeniami motoryki przełyku i ryzykiem aspiracji. Arypiprazol i inne leki przeciwpsychotyczne należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczny hazard

U pacjentów leczonych aripiprazolem w okresie rejestracyjnym opisywano przypadki hazardu patologicznego i to bez względu na to, czy dany pacjent w przeszłości uprawiał hazard, czy nie. Pacjenci, u których stwierdzono w przeszłości patologiczny hazard, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko i powinni być uważnie monitorowani (patrz punkt 4.8).

Pacjenci ze współwystępującym ADHD

Pomimo dużej częstości współwystępowania zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I i ADHD dostępne są bardzo ograniczone dane na temat stosowania aripiprazolu z lekami pobudzającymi, w związku z czym należy zachować wyjątkową ostrożność przy łącznym podawaniu tych leków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na swoje działanie antagonistyczne w stosunku do receptora α_1 -adrenergicznego aripiprazol może nasilać działanie niektórych leków hipotensyjnych.

Ponieważ aripiprazol działa głównie ośrodkowo, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub przyjmowania innych działających ośrodkowo produktów leczniczych o działaniach niepożądanych pokrywających się z działaniami niepożądanymi aripiprazolu, np. sedacją (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania aripiprazolu z produktami leczniczymi, co do których wiadomo, iż wydłużają odstęp QT lub wywołują zaburzenia gospodarki elektrolitowej.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na działanie aripiprazolu

Antagonista receptora histaminowego H₂ hamujący wydzielanie kwasu żołądkowego famotydyna zmniejsza szybkość wchłaniania aripiprazolu z przewodu pokarmowego, choć działanie to uważa się za nieistotne klinicznie.

Metabolizm aripiprazolu przebiega wielotorowo, w tym przy udziale izoenzymów CYP2D6 i CYP3A4, lecz bez udziału izoenzymów CYP1A. U osób palących nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania.

Chinidyna i inne inhibitory CYP2D6:

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników chinidyna (należąca do silnych inhibitorów izoenzymu CYP2D6) powodowała zwiększenie wartości AUC aripiprazolu o 107% bez wpływu na wartość C_{max} . Wartości AUC i C_{max} dehydroarypiprazolu (czynnego metabolitu aripiprazolu) były zmniejszone o 32% i 47%. Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć do około połowy dawki zapisanej przez lekarza, jeśli łącznie z nim podawana jest chinidyna. Inne silne inhibitory grupy enzymów

CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą powodować podobne skutki, dlatego w takich sytuacjach należy podobnie zmniejszyć dawkę arypiprazolu.

Ketokonazol i inne inhibitory izoenzymu CYP3A4:

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników ketokonazol (należący do silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4) powodował zwiększenie wartości AUC arypiprazolu o 63%, a wartości C_{max} o 37%. Wartości AUC i C_{max} dehydroarypiprazolu uległy natomiast zwiększeniu o odpowiednio 77% i 43%. U osób wolno metabolizujących szlakiem CYP2D6 stosowanie łącznie z arypiprazolem silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 może prowadzić do większego stężenia tego leku w osoczu w porównaniu ze stężeniem osiąganym u osób szybko metabolizujących tym szlakiem enzymatycznym. Na stosowanie ketokonazolu i innych silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 powinno się decydować tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści dla pacjenta miałyby przewyższać potencjalne zagrożenia z tym związane. Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć do około połowy dawki zapisanej przez lekarza, jeśli łącznie z nim podawany jest ketokonazol. Podobnych działań należy spodziewać się w przypadku łącznego stosowania arypiprazolu z innymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, takimi jak itrakonazol czy inhibitory proteazy HIV, w związku z czym należy wówczas zastosować podobne zmniejszenie dawki arypiprazolu.

Po odstawieniu inhibitora izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A4 dawkę arypiprazolu należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem terapii skojarzonej.

W przypadku stosowania słabych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 (np. diltiazemu lub escytalopramu) z arypiprazolem można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu.

Karbamazepina i inne induktory izoenzymu CYP3A4:

Po podaniu karbamazepiny (silny induktor izoenzymu CYP3A4) łącznie z arypiprazolem średnia geometryczna wartości C_{max} i AUC arypiprazolu była odpowiednio 68% i 73% mniejsza niż w przypadku podania samego arypiprazolu (w dawce 30 mg). Podobnie, dla dehydroarypiprazolu średnia geometryczna wartości C_{max} i AUC była odpowiednio 69% i 71% mniejsza po łącznym zastosowaniu karbamazepiny z arypiprazolem niż po podaniu samego arypiprazolu.

Dawkę arypiprazolu należy zwiększyć dwukrotnie, jeśli łącznie z nim podawana jest karbamazepina. Podobnych działań należy spodziewać się w przypadku łącznego stosowania arypiprazolu z innymi silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4 (np. z ryfampicyną, ryfabutyką, fenytoiną, fenobarbitem, prymidonem, efawirenzem, newirapiną i preparatami ziela dziurawca), w związku z czym należy wówczas zastosować podobne zwiększenie dawki arypiprazolu. Po odstawieniu silnego induktora izoenzymu CYP3A4 dawkowanie arypiprazolu należy zmniejszyć do poziomu zalecanego.

Walproinian i sole litu:

Skojarzone stosowanie arypiprazolu i walproinian albo soli litu nie powodowało żadnych klinicznie istotnych zmian stężenia arypiprazolu.

Zespół serotoninowy:

U pacjentów przyjmujących arypiprazol opisywano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego, a wystąpienie objawów tego zespołu jest szczególnie prawdopodobne w przypadku jednoczesnego stosowania arypiprazolu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym, np. lekami z grupy SSRI/SNRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny/inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny), oraz z lekami, co do których wiadomo, że powodują wzrost stężenia arypiprazolu (patrz punkt 4.8).

Możliwy wpływ arypiprazolu na działanie innych produktów leczniczych

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie arypiprazolu w dawkach 10–30 mg/dobę nie wywiera statystycznie istotnego wpływu na metabolizm substratów izoenzymów CYP2D6 (stosunek dekstrometofanu do 3-metoksymorfinianu), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) ani CYP3A4 (dekstrometofan). Ponadto w przypadku arypiprazolu i dehydroarypiprazolu nie wykazano zdolności do wpływania na szlaki metaboliczne katalizowane przez izoenzym CYP1A2 w warunkach *in vitro*. Jest zatem mało prawdopodobne, aby arypiprazol mógł wywoływać jakiegokolwiek istotne klinicznie interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez wymienione enzymy.

Kiedy łącznie z arypiprazolem podawano walproinian albo sole litu, albo lamotryginę, nie stwierdzano żadnych istotnych klinicznie zmian w stężeniu którejkolwiek z wyżej wymienionych substancji czynnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań arypiprazolu u kobiet w ciąży. Wprawdzie opisywano przypadki rozwoju wad wrodzonych, lecz nie udało się wykazać związku przyczynowego ze stosowaniem arypiprazolu.

W badaniach na zwierzętach nie udało się wykluczyć możliwości toksycznego wpływu na rozwój (patrz punkt 5.3). Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadomienia lekarza, jeśli w trakcie leczenia arypiprazolem zajądą w ciążę lub powezmą zamiar zajścia w ciążę. Ze względu na niewystarczającą ilość zgromadzonych danych na temat bezpieczeństwa u ludzi oraz ze względu na wątpliwości, jakie powzięto na podstawie przeprowadzonych badań rozrodczości na zwierzętach, omawianego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie uzasadniają narażenie płodu na potencjalne zagrożenie.

Noworodki poddane ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne (w tym arypiprazol) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) odstawiennych, które mogą mieć różne nasilenie i które mogą różnie długo utrzymywać się po porodzie. Opisywano przypadki pobudzenia psychoruchowego, hipertonii, hipotonii, drżeń, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń przyjmowania pokarmu. W związku z powyższym stan noworodków należy uważnie monitorować.

Karmienie piersią

Arypiprazol przenika do mleka kobiecego. Pacjentki należy poinformować, że jeśli przyjmują arypiprazol, nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, pacjentów, którym zapisuje się arypiprazol, należy przestrzec przed obsługiwaniem niebezpiecznych maszyn, w tym pojazdów mechanicznych, dopóki nie upewnią się, że przyjmowany przez nich lek nie wywiera niekorzystnego działania. U części dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I częściej niż u innych występuje senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo były: akatyzyja i nudności, przy czym każde z tych działań niepożądanych występowało u ponad 3% pacjentów leczonych przyjmowanym doustnie arypiprazolem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane były stwierdzane częściej ($\leq 1/100$) niż w przypadku placebo albo były uznawane za potencjalnie istotne z medycznego punktu widzenia (*). Przyjęto następujące kategorie częstości występowania działań niepożądanych: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia psychiczne	
Często:	Niepokój, zwł. ruchowy, bezsenność, lęk
Niezbyt często:	depresja*, odhamowanie seksualne
Częstość nieznana:	agresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	zaburzenia pozapiramidowe, akatyzyja, drżenie, zawroty głowy, senność, sedacja, ból głowy
Zaburzenia oka	
Często:	nieostre widzenie
Niezbyt często:	podwójne widzenie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	częstoskurcz*
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	niedociśnienie ortostatyczne*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	niestrawność, wymioty, nudności, zaparcie, ślinotok
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często:	hiperprolaktynemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	zmęczenie

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy pozapiramidowe

Schizofrenia: W długookresowym, trwającym 52 tygodnie badaniu z grupą kontrolną u pacjentów leczonych arypiprazolem stwierdzono ogólnie mniejszą częstość występowania (25,8%) objawów pozapiramidowych, w tym parkinsonizmu, akatyzyji, dystonii i dyskinez, niż u pacjentów leczonych haloperydolem (57,3%). W długookresowym, trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 19% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 13,1% u pacjentów otrzymujących placebo. W innym długookresowym, trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 14,8% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 15,1% u pacjentów otrzymujących olanzapinę

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I:

w 12-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 23,5% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 53,3% u pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 26,6% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 17,6% u pacjentów

leczonych solami litu. W długookresowym, trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 18,2% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 15,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

Akatyzja

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo częstość występowania akatyzji u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wyniosła 12,1% w przypadku podawania arypiprazolu i 3,2% w przypadku podawania placebo. U pacjentów ze schizofrenią częstość występowania akatyzji wyniosła 6,2% w przypadku podawania arypiprazolu i 3,0% w przypadku podawania placebo.

Dystonia

Efekt klasy terapeutycznej: objawy dystonii — zaburzenia cechujące się długotrwanie utrzymującymi się nieprawidłowymi skurczami różnych grup mięśniowych — mogą pojawiać się u podatnych pacjentów w okresie pierwszych kilku dni przyjmowania arypiprazolu. Objawy dystonii obejmują: skurcz mięśni szyi, czasem postępujący aż do pojawienia się uczucia ściskania w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) skurczu mięśni języka prowadzącego do jego wystawiania z jamy ustnej. Choć objawy te mogą pojawić się przy małych dawkach, to pojawiają się one częściej i z większym nasileniem w przypadku stosowania silnie działających leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji lub stosowania ich w wyższych dawkach. Większe ryzyko wystąpienia ostrej dystonii stwierdza się u osób płci męskiej i w młodszych grupach wiekowych.

Porównania pacjentów otrzymujących arypiprazol z pacjentami otrzymującymi placebo pod względem procentowego występowania istotnych klinicznie odchyleń w zakresie rutynowo oznaczanych parametrów laboratoryjnych i parametrów gospodarki lipidowej (patrz punkt 5.1) nie ujawniło żadnych istotnych z medycznego punktu widzenia różnic. Generalnie przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej), stwierdzano u 3,5% pacjentów leczonych arypiprazolem i 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.

Inne obserwacje

Działania niepożądane o wykazanym związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych i stwierdzone również w przypadku stosowania arypiprazolu obejmują: złośliwy zespół neuroleptyczny, dyskinezy późne, napady drgawek, działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego i zwiększoną śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, hiperglikemię i cukrzycę (patrz punkt 4.4).

Hiperprolaktynemia

W badaniach klinicznych dotyczących zatwierdzonego wskazania (wskazań) oraz na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazano, że arypiprazol powoduje zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego (punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku od 15 lat

W krótkookresowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym z udziałem 302 nastoletnich pacjentów (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią częstość występowania i rodzaj stwierdzanych działań niepożądanych były podobne do działań niepożądanych stwierdzanych u dorosłych z wyjątkiem następujących działań niepożądanych, które występowały częściej u nastolatków leczonych arypiprazolem niż u dorosłych leczonych arypiprazolem (i częściej niż w przypadku stosowania placebo): senności/sedacji i zaburzeń pozapiramidowych — które zgłaszano bardzo często ($\geq 1/10$), a także suchości w jamie ustnej, wzmożonego łaknienia i niedociśnienia ortostatycznego — które zgłaszano często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Profil bezpieczeństwa stwierdzony w 26-tygodniowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym w warunkach otwartej próby był zbliżony do tego, który został opisany w krótkookresowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

W grupie młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią przyjmującej arypiprazol nie dłużej niż przez 2 lata, częstość występowania zmniejszonego stężenia prolaktyny (<3 ng/ml u dziewcząt i <2 ng/ml u chłopców) wyniosła 29,5% u dziewcząt i 48,3% u chłopców. W populacji młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią przyjmującej arypiprazol w dawkach od 5 mg do 30 mg nie dłużej niż przez 72 miesiące, częstość występowania zmniejszonego stężenia prolaktyny (<3 ng/ml u dziewcząt i <2 ng/ml u chłopców) wyniosła 25,6 % u dziewcząt i 45,0 % u chłopców.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku od 13 lat
Częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych u nastoletnich pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I były podobne do tych stwierdzanych u dorosłych z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: występujących bardzo często ($\geq 1/10$) – senności (23,0%), zaburzeń pozapiramidowych (18,4%), akatyzi (16,0%) i zmęczenia (11,8%); występujących często ($\geq 1/100$ do <1/10) bólu nadbrzusza, przyspieszonej akcji serca, zwiększenia masy ciała, wzmożonego łaknienia, drobnych mimowolnych skurczów mięśni oraz dyskinez.

W przypadku następujących działań niepożądanych stwierdzono związek z podaną dawką: zaburzeń pozapiramidowych (częstość występowania: arypiprazol w dawce 10 mg – 9,1%; arypiprazol w dawce 30 mg – 28,8%; placebo – 1,7%) oraz akatyzi (częstość występowania: arypiprazol w dawce 10 mg – 12,1%; arypiprazol w dawce 30 mg – 20,3%; placebo – 1,7%).

Średnie zmiany masy ciała u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I po 12. oraz 30. tygodniu leczenia wynosiły odpowiednio dla arypiprazolu 2,4 kg oraz 5,8 kg, a dla placebo 0,2 kg oraz 2,3 kg.

W populacji dzieci i młodzieży senność i zmęczenie stwierdzano częściej u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym niż u pacjentów ze schizofrenią.

W populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z zaburzeniem dwubiegunowym przyjmujących arypiprazol nie dłużej niż przez 30 tygodni, częstość występowania zmniejszonego stężenia prolaktyny (<3 ng/ml u dziewcząt i <2 ng/ml u chłopców) wyniosła 28,0% u dziewcząt i 53,3% u chłopców.

Okres po wprowadzeniu do obrotu

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w okresie obserwacji bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania tych działań jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	leukopenia, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego:	reakcje alergiczne (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący m.in. język, obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywka)
Zaburzenia endokrynologiczne:	hiperglikemia, cukrzyca, cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne:	Nadmierne pobudzenie, nerwowość, patologiczne uzależnienie od hazardu; próba samobójcza, myśli

	samobójcze, samobójstwo dokonane (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu nerwowego:	zaburzenia mowy, złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki typu <i>grand mal</i> , zespół serotoninowy
Zaburzenia serca:	wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu, nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie akcji serca, <i>torsades de pointes</i> , rzadkoskurcz
Zaburzenia naczyniowe:	omdlenie, nadciśnienie tętnicze, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	skurcz mięśni ściany części ustnej gardła, skurcz mięśni krtani, zachłystowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit:	zapalenie trzustki, dysfagia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyskomfort w obrębie żołądka, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	niewydolność wątroby, żółtaczką, zapalenie wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększona aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT), zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	wysypka, reakcja nadwrażliwości na światło, łysienie, wzmożona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	rabdomioliza, bóle mięśniowe, sztywność mięśni
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:	noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:	priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	zaburzenia termoregulacji (np. hipotermia, gorączka), ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne:	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, zwiększone stężenie glukozy we krwi, wahania stężenia glukozy we krwi, zwiększone stężenie glikozylowanej hemoglobiny

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego arypiprazolu przez dorosłych pacjentów o szacowanej dawce do 1260 mg niezakończonym zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie

samego arypiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe..

Postępowanie

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie podtrzymujące, w tym utrzymanie drożności dróg oddechowych, wentylacji i natlenienia organizmu, a także na leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość przyjęcia przez pacjenta kilku różnych produktów leczniczych. W związku z tym należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie układu krążenia pacjenta, które powinno obejmować stałe monitorowanie EKG w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. W przypadku potwierdzenia lub podejrzenia przedawkowania arypiprazolu pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim i w obserwacji do momentu wyzdrowienia.

Stwierdzono, że podanie węgla aktywowanego (w dawce 50 g) godzinę po przyjęciu arypiprazolu powoduje obniżenie wartości C_{max} o około 41% i wartości AUC o około 51%, co wskazuje, że węgiel aktywowany może być skuteczny w leczeniu przedawkowania.

Hemodializa

Choć brak informacji na temat wpływu hemodializy w leczeniu przedawkowania arypiprazolu, to jest mało prawdopodobne, aby była ona przydatna w leczeniu przedawkowania, gdyż arypiprazol wykazuje wysoki stopień wiązania z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX12.

Mechanizm działania

Uważa się, iż skuteczność arypiprazolu w schizofrenii i zaburzeniu dwubiegunowym typu I jest wynikiem połączenia częściowo agonistycznego wpływu na receptory dopaminowe D2 i serotoninowe 5HT1a i antagonistycznego wpływu na receptory serotoninowe 5HT2a. Arypiprazol wykazywał właściwości antagonistyczne w zwierzęcych modelach doświadczalnych hiperaktywności dopaminergicznej oraz właściwości agonistyczne w zwierzęcych modelach doświadczalnych hipoaktywności dopaminergicznej. Arypiprazol wykazywał wysokie powinowactwo wiązania *in vitro* w stosunku do receptorów dopaminowych D2 i D3 i serotoninowych 5HT1a i 5HT2a oraz umiarkowane powinowactwo wiązania w stosunku do receptorów dopaminowych D4, serotoninowych 5HT2c i 5HT7, alfa₁-adrenergicznych oraz histaminowych H1. Arypiprazol wykazywał ponadto umiarkowane powinowactwo wiązania wobec miejsca wychwytu zwrotnego serotonininy oraz brak istotnego powinowactwa wobec receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami spoza wymienionych podtypów receptorów dopaminowych i serotoninowych mogą wyjaśniać niektóre inne właściwości kliniczne arypiprazolu.

Arypiprazol w dawkach od 0,5 do 30 mg podawanych raz na dobę zdrowym ochotnikom przez okres 2 tygodni wywoływał proporcjonalne do podanej dawki zmniejszenie wiązania ¹¹C-rakloprydu (będącego ligandem receptora D2/D3) w obrębie jądra ogoniastego i skorupy wykrywanego metodą pozytonowej tomografii emisyjnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Schizofrenia

W trzech krótkookresowych (trwających od 4 do 6 tygodni) badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonych z udziałem łącznie 1228 chorych na schizofrenię z obecnymi objawami pozytywnymi lub negatywnymi, arypiprazol prowadził do znamiennej większej łagodzenia objawów psychotycznych w porównaniu z placebo.

Arypiprazol jest skuteczny w podtrzymywaniu poprawy stanu klinicznego w trakcie kontynuacji leczenia u dorosłych, u których stwierdzono odpowiedź na początkowe leczenie. W badaniu klinicznym arypiprazolu z grupą kontrolną otrzymującą haloperydol odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy, w ciągu 52 tygodni, był w obu grupach podobny (77% w grupie otrzymującej arypiprazol i 73% w grupie otrzymującej haloperydol). Badanie ukończył znamiennej większy odsetek pacjentów leczonych arypiprazolem (43%) niż leczonych haloperydolem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako wtórne mierniki skuteczności, m.in. na skali PANSS i MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), wykazały uzyskanie znamiennej większej poprawy w przypadku arypiprazolu niż w przypadku haloperydolu.

W 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym z udziałem dorosłych pacjentów z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią, że leczenie arypiprazolem powoduje większe zmniejszenie częstości nawrotów, 34% w grupie leczonych arypiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby arypiprazol powodował istotne klinicznie zwiększenie masy ciała. W 26-tygodniowym, międzynarodowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą olanzapinę, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w którym to badaniu głównym punktem końcowym było zwiększenie masy ciała, stwierdzono znamiennej mniejszą liczbę pacjentów ze zwiększeniem masy ciała o co najmniej 7% wartości początkowej (czyli o co najmniej 5,6 kg dla średniej początkowej masy ciała wynoszącej ok. 80,5 kg) w przypadku arypiprazolu ($n = 18$, co stanowiło 13% pacjentów, których wyniki poddawano analizie) niż w przypadku olanzapiny ($n = 45$, co stanowiło 33% pacjentów, których wyniki poddawano analizie).

Parametry gospodarki lipidowej

W analizie zbiorczej badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów nie stwierdzono, aby arypiprazol indukował jakiegokolwiek klinicznie istotne zmiany stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL czy LDL.

– Cholesterol całkowity: częstość występowania zmiany stężenia tego parametru z poziomu prawidłowego ($<5,18$ mmol/l) do podwyższonego ($\geq 6,22$ mmol/l) wyniosła 2,5% dla arypiprazolu i 2,8% dla placebo, przy czym średnia zmiana wartości tego parametru w stosunku do wartości początkowej wyniosła $-0,15$ mmol/l (95% CI: $-0,182, -0,115$) dla arypiprazolu i $-0,11$ mmol/l (95% CI: $-0,148, -0,066$) dla placebo.

– Triglicerydy na czczo: częstość występowania zmiany stężenia tego parametru z poziomu prawidłowego ($<1,69$ mmol/l) do podwyższonego ($\geq 2,26$ mmol/l) wyniosła 7,4% dla arypiprazolu i 7,0% dla placebo, przy czym średnia zmiana wartości tego parametru w stosunku do wartości początkowej wyniosła $-0,11$ mmol/l (95% CI: $-0,182, -0,046$) dla arypiprazolu i $-0,07$ mmol/l (95% CI: $-0,148, 0,007$) dla placebo.

– HDL: częstość występowania zmiany stężenia tego parametru z poziomu prawidłowego ($\geq 1,04$ mmol/l) do zmniejszonego ($<1,04$ mmol/l) wyniosła 11,4% dla arypiprazolu i 12,5% dla placebo, przy

czym średnia zmiana wartości tego parametru w stosunku do wartości początkowej wyniosła $-0,03$ mmol/l (95% CI: $-0,046$, $-0,017$) dla arypiprazolu i $-0,04$ mmol/l (95% CI: $-0,056$, $-0,022$) dla placebo. – LDL na czczo: częstość występowania zmiany stężenia tego parametru z poziomu prawidłowego ($<2,59$ mmol/l) do podwyższonego ($\geq 4,14$ mmol/l) wyniosła 0,6% dla arypiprazolu i 0,7% dla placebo, przy czym średnia zmiana wartości tego parametru w stosunku do wartości początkowej wyniosła $-0,09$ mmol/l (95% CI: $-0,139$, $-0,047$) dla arypiprazolu i $-0,06$ mmol/l (95% CI: $-0,116$, $-0,012$) dla placebo.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I

W dwóch 3-tygodniowych badaniach arypiprazolu stosowanego w monoterapii w zastosowaniu zmiennej dawki, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I, wykazano przewagę arypiprazolu nad placebo pod względem skuteczności w łagodzeniu objawów maniakalnych w okresie 3 tygodni. W badaniach tych brali udział pacjenci z objawami psychotycznymi lub bez objawów psychotycznych oraz z szybką zmianą faz lub bez szybkiej zmiany faz.

W innym 3-tygodniowym badaniu arypiprazolu stosowanego w monoterapii, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, nie udało się wykazać przewagi arypiprazolu nad placebo pod względem skuteczności.

W dwóch 12-tygodniowych badaniach arypiprazolu stosowanego w monoterapii, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz innymi substancjami czynnymi, z udziałem pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, wykazano przewagę arypiprazolu nad placebo pod względem skuteczności w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z litem lub haloperydolem. Odsetek pacjentów z remisją objawów manii w 12. tygodniu leczenia był w przypadku arypiprazolu porównywalny z odsetkiem stwierdzanym w przypadku soli litu czy haloperydolu.

W 6-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym z udziałem pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami psychotycznymi lub bez nich, u których stwierdzono częściowy brak reakcji na 2-tygodniową monoterapię solami litu lub walproinianem w dawkach zapewniających stężenie terapeutyczne w surowicy, stwierdzono, że dodanie arypiprazolu jako leku wspomagającego skuteczniej zapobiega objawom maniakalnym niż sole litu lub walproinian stosowane w monoterapii.

W 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo i przedłużonym o kolejne 74 tygodni, u pacjentów z manią, u których uzyskano remisję na arypiprazolu podczas fazy stabilizacji przed randomizacją, wykazano przewagę arypiprazolu nad placebo w zapobieganiu nawrotom zaburzenia dwubiegunowego, głównie nawrotom mającym postać epizodu maniakalnego, choć nie udało się wykazać przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotom mającym postać epizodu depresyjnego.

W 52-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, u których uzyskano trwałą remisję (całkowita liczba punktów na skali Y-MRS i MADRS ≤ 12) w trakcie stosowania arypiprazolu (10 mg/dobę do 30 mg/dobę w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, wykazano przewagę arypiprazolu nad placebo w zapobieganiu nawrotom zaburzenia afektywnego dwubiegunowego [zmniejszenie ryzyka o 46%, współczynnik hazardu (HR) = 0,54] oraz w zapobieganiu nawrotowi zaburzenia dwubiegunowego w postaci epizodu maniakalnego (zmniejszenie ryzyka o 65%, HR = 0,35), natomiast nie udało się wykazać przewagi nad placebo

w zapobieganiu nawrotom mającym postać epizodu depresyjnego. Wykazano ponadto przewagę dodania arypiprazolu nad dodaniem placebo w zakresie jednego z pobocznych punktów końcowych, którym była liczba punktów w skali nasilenia objawów (maniakalnych) CGI-BP.

W badaniu tym badacze, w celu ustalenia częściowego braku odpowiedzi, przydzielali pacjentów do grupy otrzymującej w warunkach otwartej próby lit w monoterapii albo do grupy otrzymującej w warunkach otwartej próby walproinian w monoterapii. Pacjentów stabilizowano przez co najmniej 12 kolejnych tygodni przy użyciu arypiprazolu stosowanego w skojarzeniu ze stosowanym wcześniej lekiem stabilizującym nastrój.

Ustabilizowani pacjenci byli następnie poddawani randomizacji, w wyniku której przydzielano ich do grup, w których kontynuowali oni przyjmowanie dotychczasowego leku stabilizującego nastrój, przyjmując łącznie z nim arypiprazol lub placebo w warunkach podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy wyróżnione ze względu na stosowany lek stabilizujący nastrój i przydzielony badany lek: podgrupę otrzymującą arypiprazol + lit, podgrupę otrzymującą arypiprazol + walproinian, podgrupę otrzymującą placebo + lit i podgrupę otrzymującą placebo + walproinian.

Wartości współczynnika Kaplana-Meiera dla nawrotu dowolnego typu epizodu afektywnego wyniosły: 16% dla skojarzenia arypiprazol + lit, 18% dla skojarzenia arypiprazol + walproinian, 45% dla skojarzenia placebo + lit oraz 19% dla skojarzenia placebo + walproinian.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży

W 6-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym z udziałem 302 nastoletnich pacjentów (w wieku od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię z obecnymi objawami pozytywnymi lub negatywnymi, arypiprazol prowadził do znamienne większego złagodzenia objawów psychotycznych w porównaniu z placebo.

W analizie w podgrupie pacjentów w wieku od 15 do 17 lat, którzy stanowili 74% wszystkich pacjentów włączonych do tego badania, w trakcie 26-tygodniowego badania kontynuacyjnego prowadzonego w warunkach otwartej próby stwierdzono utrzymywanie się działania leczniczego uzyskanego w badaniu głównym.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I u dzieci i młodzieży

Arypiprazol oceniono w 30-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym w którym udział wzięło 296 dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) spełniających zawarte w DSM-IV kryteria diagnostyczne zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi, z objawami psychotycznymi lub bez nich oraz z wyjściową liczbą punktów na skali Y-MRS ≥ 20 . Wśród pacjentów włączonych do analizy głównego punktu końcowego oceny skuteczności 139 pacjentów miało też rozpoznane, jako zaburzenie towarzyszące, ADHD.

Stwierdzono przewagę arypiprazolu nad placebo pod względem wpływu na poprawę wyjściowej całkowitej liczby punktów na skali Y-MRS na koniec 4. tygodnia i na koniec 12. tygodnia leczenia. W przeprowadzonej analizie *post hoc* przewaga nad placebo była bardziej wyrażona w grupie pacjentów ze współwystępującym ADHD niż w grupie pacjentów bez ADHD, w której to nie odnotowano różnicy w stosunku do placebo. Zapobiegania nawrotom nie badano.

Tabela 1. Średnia poprawa wyjściowej liczby punktów na skali Y-MRS w zależności od współwystępowania innego zaburzenia psychicznego

Współistnienie innego zaburzenia psychicznego	ADHD			
	Tydz. 4	Tydz. 12	Tydz. 4	Tydz. 12

Arypiprazol 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	Arypiprazol 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
Arypiprazol 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	Arypiprazol 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n = 47) ^b	6,3	7,0
Bez współistniejących innych zaburzeń psychiatrycznych	Tydz. 4	Tydz. 12	Bez ADHD	Tydz. 4	Tydz. 12
Arypiprazol 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	Arypiprazol 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
Arypiprazol 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	Arypiprazol 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

^a) n = 51 na koniec 4. tygodnia

^b) n = 46 na koniec 4. tygodnia

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się podczas leczenia u pacjentów otrzymujących arypiprazol w dawce 30 mg były zaburzenia pozapiramidowe (28,3%), senność (27,3%), ból głowy (23,2%) i nudności (14,1%). Średnie zwiększenie masy ciała w okresie 30 tygodni leczenia wyniosło 2,9 kg u pacjentów leczonych arypiprazolem i 0,98 kg u pacjentów otrzymujących placebo.

Drażliwość związana z zaburzeniem autystycznym u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2)

Arypiprazol oceniano u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat w dwóch 8-tygodniowych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo [w pierwszym z tych badań arypiprazol stosowany był w dawkach elastycznych (2–15 mg/dobę), a w drugim — w dawkach stałych (5 mg/dobę, 10 mg/dobę lub 15 mg/dobę)] oraz w jednym 52-tygodniowym badaniu otwartym. Podawanie arypiprazolu rozpoczynano w tych badaniach od dawki 2 mg/dobę, którą po tygodniu zwiększano do 5 mg/dobę, kontynuując zwiększanie w tygodniowych odstępach każdorazowo o 5 mg/dobę do osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów było w wieku poniżej 13 lat. Wykazano statystycznie znamienne przewagę arypiprazolu nad placebo pod względem skuteczności w podskali drażliwości Listy Zachowań Aberracyjnych (*Aberrant Behaviour Checklist*). Nie ustalono jednak znaczenia klinicznego tej obserwacji. Ocena profilu bezpieczeństwa obejmowała ocenę zwiększenia masy ciała i ocenę zmian stężenia prolaktyny. Czas trwania długookresowego badania oceniającego bezpieczeństwo stosowania arypiprazolu był ograniczony do 52 tygodni. W analizie zbiorczej danych z przeprowadzonych badań stwierdzono, że w przypadku stosowania arypiprazolu częstość występowania zmniejszonego stężenia prolaktyny (<3 ng/ml u dziewcząt i <2 ng/ml u chłopców) wynosi 27/46 (58,7%) u dziewcząt i 258/298 (86,6%) u chłopców. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo średnie zwiększenie masy ciała wyniosło 0,4 kg w przypadku otrzymywania placebo i 1,6 kg w przypadku otrzymywania arypiprazolu.

Arypiprazol był też oceniany w długookresowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym to badaniu lek ten stosowany był w leczeniu podtrzymującym. Po trwającym 13–26 tygodni okresie stabilizacji na arypiprazolu (2–15 mg/dobę) pacjenci ze stabilną odpowiedzią kontynuowali przez kolejne 16 tygodni otrzymywanie arypiprazolu w leczeniu podtrzymującym albo przechodzili na otrzymywanie placebo. Współczynnik Kaplana-Meiera dla nawrotu na koniec 16 tygodni leczenia wyniósł 35% dla arypiprazolu i 52% dla placebo, natomiast współczynnik ryzyka (HR) nawrotu w ciągu 16 tygodni (arypiprazol/placebo) wyniósł 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średnie zwiększenie masy ciała w trakcie fazy stabilizacji z zastosowaniem arypiprazolu (trwającej do 26 tygodni) wyniosło 3,2 kg, podczas gdy w drugiej fazie badania (trwającej 16 tygodni) stwierdzono

dalsze zwiększenie masy ciała średnio o 2,2 kg dla arypiprazolu i 0,6 kg dla placebo. Objawy pozapiramidowe zgłaszane były głównie w trakcie fazy stabilizacji — u 17% pacjentów, z czego drżenia stanowiły 6,5%.

Tiki związane z zespołem Tourette'a u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2)

Skuteczność arypiprazolu oceniano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol — n = 99; placebo — n = 44) w 8-tygodniowym badaniu z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu tym arypiprazol podawany był w stałej dawce ustalonej na podstawie masy ciała, w zakresie od 5 mg/dobę do 20 mg/dobę, z dawką początkową wynoszącą 2 mg. Pacjenci byli w wieku od 7 do 17 lat. Początkowa średnia liczba punktów na skali TTS-YGTSS (*Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale*) wynosiła 30. Na koniec 8-tygodniowego okresu badania stwierdzono poprawę wyjściowych wyników na skali TTS-YGTSS o 13,35 punktu w grupie otrzymującej arypiprazol w niskiej dawce (5 mg albo 10 mg) i o 16,94 punktu w grupie otrzymującej arypiprazol w wysokiej dawce (10 mg albo 20 mg), podczas gdy w grupie otrzymującej placebo poprawa wyniosła 7,09 punktu.

Skuteczność arypiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol — n = 32; placebo — n = 29) oceniano też w przeprowadzonym w Korei Południowej 10-tygodniowym badaniu z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym to badaniu arypiprazol podawany był w dawkach elastycznych z zakresu od 2 mg/dobę do 20 mg/dobę, z dawką początkową wynoszącą 2 mg. Pacjenci byli w wieku od 6 do 18 lat. Początkowa średnia liczba punktów na skali TTS-YGTSS wynosiła 29. Na koniec 10-tygodniowego okresu badania stwierdzono poprawę wyjściowych wyników na skali TTS-YGTSS o 14,97 punktu w grupie otrzymującej arypiprazol i o 9,62 punktu w grupy otrzymującej placebo.

W obu wspomnianych badaniach krótkoterminowych nie określono klinicznego znaczenia wyników dotyczących skuteczności, biorąc pod uwagę działanie terapeutyczne w porównaniu do istotnego wpływu efektu placebo i niejasne skutki w zakresie funkcjonowania psychospołecznego. Brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Aripiprazole Amneal w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii i w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Arypiprazol jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 3 do 5 godzin od podania. Arypiprazol ulega minimalnemu efektowi pierwszego przejścia. Biodostępność bezwzględna po podaniu doustnym arypiprazolu w postaci tabletki wynosi 87%. Spożycie posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu nie wpływa na farmakokinetykę arypiprazolu.

Dystrybucja

Arypiprazol ulega szerokiej dystrybucji w całym organizmie, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 l/kg, co wskazuje na rozległą dystrybucję pozanaczyniową. Przy stężeniach terapeutycznych ponad 99% arypiprazolu i dehydroarypiprazolu występuje w postaci związanej z białkami surowicy, głównie z albuminami.

Metabolizm

Arypiprazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, a jego biotransformacja przebiega głównie trzema szlakami: dehydrogenacji, hydroksylacji i *N*-dealkilacji. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że dehydrogenacja i hydroksylacja arypiprazolu katalizowana jest przez izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6, natomiast *N*-dealkilacja — przez izoenzym CYP3A4. Po wchłonięciu arypiprazol występuje w krążeniu ogólnym głównie w postaci niezmienionej. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego dehydroarypiprazol (metabolit czynny arypiprazolu) stanowi około 40% AUC arypiprazolu w osoczu.

Eliminacja

Średni półokres eliminacji arypiprazolu wynosi około 75 godzin u osób szybko metabolizujących szlakiem izoenzymu CYP2D6 i około 146 godzin u osób wolno metabolizujących tym szlakiem.

Wartość całkowitego klirensu arypiprazolu z organizmu wynosi 0,7 ml/min/kg, przy czym w głównej części jest to klirens wątrobowy.

Po podaniu doustnym dawki pojedynczej [¹⁴C]-arypiprazolu około 27% podanej radioaktywności stwierdzano w moczu, a około 60% — w kale. Niecały 1% arypiprazolu w postaci niezmienionej stwierdzano w moczu, a około 18% — w kale.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka arypiprazolu i dehydroarypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat była zbliżona do farmakokinetyki tych substancji u dorosłych, po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce arypiprazolu między zdrowymi osobami w podeszłym wieku a osobami dorosłymi w młodszym wieku; nie stwierdzono też żadnego uchwytanego wpływu wieku w przeprowadzonej analizie farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów ze schizofrenią.

Płeć

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce arypiprazolu między zdrowymi mężczyznami a kobietami; nie stwierdzono też żadnego mierzalnego wpływu płci w przeprowadzonej analizie farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów ze schizofrenią.

Palenie tytoniu i rasa

W przeprowadzonej analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic związanych z rasą ani wpływu palenia tytoniu na farmakokinetykę arypiprazolu.

Zaburzenia czynności nerek

Charakterystyka farmakokinetyczna arypiprazolu i dehydroarypiprazolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek była podobna do stwierdzanej u osób zdrowych w młodym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu, w którym pacjentom z marskością wątroby w różnym stadium zaawansowania (klasa A, B i C wg klasyfikacji Childa-Pugh) podawano arypiprazol w dawce pojedynczej, nie stwierdzono, aby zaburzenia czynności wątroby miały istotny wpływ na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu. Należy jednak pamiętać, że w badaniu tym wzięło udział jedynie 3 pacjentów z marskością wątroby w klasie C wg klasyfikacji Childa-Pugh, co stanowi niewystarczającą podstawę do wyciągnięcia jakichkolwiek wniosków na temat ich możliwości metabolicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działania istotne z punktu widzenia toksyczności stwierdzano wyłącznie w przypadku dawek lub ekspozycji znacznie przekraczających maksymalną dawkę lub ekspozycję u ludzi, co wskazuje na ograniczone lub nieistotne znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Działania te obejmowały: toksyczny wpływ na korę nadnerczy o nasileniu proporcjonalnym do podanej dawki (gromadzenie barwnika lipofuscyny i/lub utrata komórek miąższu) stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach podawania arypiprazolu w dawkach od 20 do 60 mg/kg na dobę (co odpowiada 3- do 10-krotności średniego AUC w stanie stacjonarnym osiąganego przy podawaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi) zwiększenie częstości występowania raków kory nadnerczy oraz zwiększenie częstości występowania łącznie gruczolaków i raków kory nadnerczy u samic szczura przy stosowaniu arypiprazolu w dawce 60 mg/kg/dobę (co odpowiada 10-krotności średniego AUC w stanie stacjonarnym osiąganego przy podawaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi). Najwyższa wartość ekspozycji niepowodującej nowotworów u samic szczura odpowiadała 7-krotności ekspozycji u ludzi przy stosowaniu dawki zalecanej.

Dodatkową obserwacją było stwierdzenie rozwoju kamicy żółciowej u małąp wskutek wytrącania się w żółci produktów sprzęgania hydroksymetabolitów arypiprazolu z kwasem siarkowym w wyniku doustnego stosowania tego leku w dawkach wielokrotnych w zakresie od 25 do 125 mg/kg na dobę (co odpowiada od 1- do 3-krotności średniego AUC w stanie stacjonarnym osiąganego przy podawaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi albo od 16- do 81-krotności maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc.). Stężenie koniugatów siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci u ludzi przy najwyższej zaproponowanej dawce, czyli przy dawce 30 mg/dobę, nie przekraczało jednak 6% stężenia stwierdzanego w żółci małąp we wspomnianym 39-tygodniowym badaniu i jest znacznie niższe (6%) od granicy rozpuszczalności w warunkach *in vitro*.

W badaniach, w których arypiprazol podawano w dawkach wielokrotnych młodemu szczurom i psom, stwierdzony profil toksyczności był porównywalny z profilem toksyczności uzyskanym u osobników dorosłych. Nie stwierdzono też żadnych cech neurotoksyczności czy niekorzystnego wpływu na rozwój.

W oparciu o wyniki uzyskane w przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badaniach genotoksyczności uznano, że arypiprazol nie jest genotoksyczny. W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość nie stwierdzono, aby arypiprazol zaburzał płodność. U szczurów otrzymujących dawki prowadzące do ekspozycji na poziomie subterapeutycznym (ocenianej na podstawie wartości AUC), a także u królików otrzymujących dawki prowadzące do ekspozycji odpowiadającej od 3- do 11-krotności średniego AUC w stanie stacjonarnym osiąganego po podawaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, stwierdzano toksyczny wpływ na rozwój, w tym proporcjonalne do dawki opóźnienie kostnienia u płodu oraz możliwe działanie teratogenne. Toksyczny wpływ na ciężarne samice obserwowano przy dawkach zbliżonych do dawek wywołujących toksyczny wpływ na rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kwas winowy

Kroskarmeloza sodowa
Indygotyna, lak (E 132) (tabletki o mocy 5 mg)
Czerwień allura AC, lak (E 129) (tabletki o mocy 10 mg)
Żelaza tlenek żółty (E 172) (tabletki o mocy 15 mg)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 mg, 10 mg i 15 mg:

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Wielkości opakowań:

5 mg, 10 mg i 15 mg: 14, 28, 49, 56, 98 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amneal Pharma Europe Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

