

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aricogan, 5 mg, tabletki  
Aricogan, 10 mg, tabletki  
Aricogan, 15 mg, tabletki  
Aricogan, 30 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg aripiprazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 42,84 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletki.

Każda tabletki zawiera 10 mg aripiprazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 40,26 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletki.

Każda tabletki zawiera 15 mg aripiprazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 59,89 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletki.

Każda tabletki zawiera 30 mg aripiprazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 120,77 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Aricogan 5 mg, tabletki  
Tabletki niepowlekane, niebieskie, nakrapiane, o kształcie przypominającym prostokąt z wytłoczonym napisem „250” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Wymiary 8,1 mm x 4,6 mm.

Aricogan 10 mg, tabletki  
Tabletki niepowlekane, różowe, nakrapiane, o kształcie przypominającym prostokąt z wytłoczonym napisem „252” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Wymiary 8,1 mm x 4,6 mm.

Aricogan 15 mg, tabletki  
Tabletki niepowlekane, żółte, nakrapiane, okrągłe o ściętych krawędziach z wytłoczonym napisem „253” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Średnica 7,3 mm.

Aricogan 30 mg, tabletki  
Tabletki niepowlekane, różowe, nakrapiane, okrągłe o ściętych krawędziach z wytłoczonym napisem „L255” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Średnica 9,1 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aricogan wskazany jest w leczeniu schizofrenii u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

Produkt leczniczy Aricogan wskazany jest w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Aricogan wskazany jest w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### Dorośli

*Schizofrenia:* zalecana dawka początkowa produktu Aricogan wynosi 10 mg lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę podawana raz na dobę, niezależnie od posiłków.

Produkt leczniczy Aricogan jest skuteczny w dawkach rzędu 10 mg do 30 mg na dobę. Choć 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 zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I:* zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Aricogan to 15 mg podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków, jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów może być korzystne zastosowanie większej dawki. Maksymalna dawka dobowo nie może być większa niż 30 mg.

*Zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I:* w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych u pacjentów, którzy stosowali arypiprazol w monoterapii lub w terapii skojarzonej, należy kontynuować leczenie ustaloną dawką. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego.

#### Dzieci i młodzież

*Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej:* zalecana dawka produktu Aricogan to 10 mg/dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (np. stosując roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach, gdzie zwiększenie dawki jest właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Aricogan jest skuteczny w dawkach rzędu 10 mg do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek.

Produkt leczniczy Aricogan nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 4.8 i 5.1).

*Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej:* zalecana dawka produktu Aricogan to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększyć do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może przekraczać 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności leczenia po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobowo wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą

częstością występowania istotnych działań niepożądanych, włączając zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senność, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8). Dawki większe niż 10 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Młodszy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z aripiprazolem. Z tego powodu produkt Aricogan nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

*Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi:* bezpieczeństwo i skuteczność aripiprazolu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zostały dotychczas ustalone. Obecnie dostępne dane zostały opisane w punkcie 5.1., jednak nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania.

*Tiki związane z zespołem Tourette'a:* bezpieczeństwo i skuteczność produktu Aricogan u dzieci i młodzieży w wieku 6 – 18 lat nie zostały dotychczas ustalone. Obecnie dostępne dane zostały opisane w punkcie 5.1., jednak, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania.

### Specjalne grupy pacjentów

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób z zaburzeniami czynnością wątroby o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Nie ma wystarczających danych do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. W tej grupie pacjentów należy ostrożnie ustalać dawkowanie. Jednak w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby najwyższą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie została ustalona. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów, należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to okoliczności kliniczne (patrz punkt 4.4).

#### Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci pacjenta (patrz punkt 5.2).

#### Palacze tytoniu

Biorąc pod uwagę metabolizm aripiprazolu, nie ma konieczności dostosowania dawki u osób palących tytoń (patrz punkt 4.5).

#### Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub CYP2D6 i aripiprazolu, dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć. Po odstawieniu inhibitorów CYP3A4 lub CYP2D6, dawkę aripiprazolu należy zwiększyć (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania środków silnie indukujących CYP3A4 i aripiprazolu, dawkę aripiprazolu należy zwiększyć. Po odstawieniu induktora CYP3A4, dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć do zalecanej dawki (patrz punkt 4.5).

### Sposób podawania

Tabletki Aricogan przeznaczone są do stosowania doustnego.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego poprawa klinicznego stanu pacjenta może nastąpić po kilku dniach lub kilku tygodniach. Podczas tego okresu pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarską.

##### Myśli i zachowania samobójcze

Występowanie myśli i zachowań samobójczych jest związane z chorobami psychicznymi i zaburzeniami nastroju i w niektórych przypadkach było zgłaszane wkrótce po rozpoczęciu lub zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym leczenia aripiprazolem (patrz punkt 4.8). Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem

##### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą układu krążenia (stwierdzony w wywiadzie zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgu, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciw nadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym postępującego lub złośliwego.

Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE - ang. venous thromboembolism). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia aripiprazolem i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

##### Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych z aripiprazolem częstość występowania wydłużenia odstępu QT była porównywalna ze stwierdzaną w grupie placebo. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.8).

##### Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, zgłaszano w trakcie leczenia aripiprazolem niezbyt częste przypadki dyskinez wymagające interwencji. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych aripiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu produktu.

##### Inne objawy pozapiramidowe

W pediatrycznych badaniach klinicznych z zastosowaniem aripiprazolu obserwowano akatyzię oraz parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego aripiprazol wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz wprowadzenie ścisłej kontroli klinicznej.

##### Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS – Neuroleptic Malignant Syndrome)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych, odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (nieregularne tętno i wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jednakże, obserwowano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie każdym przeciwpsychotycznym produktem leczniczym, w tym także produktem aripiprazolem.

### Drgawki

W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia arypiprazolem. Z tego powodu arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub, u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów (patrz punkt 4.8).

### Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją:

#### *Zwiększona śmiertelność*

W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia arypiprazolem. Z tego powodu arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub, u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów.

#### *Działania niepożądane związane z krążeniem mózgowym*

U pacjentów w tych samych badaniach odnotowano działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (np. udar, przejściowe napady niedokrwienia) w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres 78-88 lat). Ogólnie w tych badaniach 1,3% wszystkich pacjentów leczonych arypiprazolem zgłaszało działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego, w porównaniu do 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. W jednym z tych badań z zastosowaniem ustalonego dawkowania, u pacjentów leczonych arypiprazolem występowała jednak istotna zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (patrz punkt 4.8).

Arypiprazol nie jest wskazany w leczeniu psychoz związanych z demencją.

### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi środkami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo dużą z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z arypiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) ani nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia produktem leczniczym Aricogan i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, włącznie z arypiprazolem, powinni być obserwowani, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie) i pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzyca powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

### Nadwrażliwość

Po zastosowaniu arypiprazolu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości z objawami alergii (patrz punkt 4.8).

### Przyrost masy ciała

Obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem środków przeciwpsychotycznych, o których wiadomo, że powodują zwiększenie masy ciała, niewłaściwym stylem życia i może prowadzić do ciężkich powikłań. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących arypiprazol. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych arypiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z epizodem manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wykazano, że stosowanie arypiprazolu ma związek ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. U młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy kontrolować przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

### Dysfagia

Zaburzenia kurczliwości mięśniówki przełyku i aspiracja są związane z leczeniem przeciwpsychotycznym, w tym arypiprazolem. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

### Patologiczne uzależnienie od hazardu oraz inne zaburzenia kontroli nawyków i popędów

Podczas przyjmowania arypiprazolu pacjenci mogą odczuwać zwiększony popęd do hazardu i niezdolność do kontrolowania tych pragnień. Zaburzenia popędów mogą obejmować również: zwiększony popęd seksualny, kompulsywne zakupy, upijanie się lub kompulsywne jedzenie oraz inne zachowania impulsywne i kompulsywne. Ważne jest, aby lekarz przepisujący arypiprazol porozmawiał z pacjentem lub jego opiekunem na temat rozwijania się nowych lub zwiększania istniejących popędów do hazardu, popędu seksualnego, kompulsywnych zakupów, upijania się, kompulsywnego jedzenia lub innych podczas stosowania leku. Należy zauważyć, że zaburzenia kontroli popędów mogą być związane z chorobą podstawową; jednak w niektórych przypadkach zgłaszano ustąpienie zaburzenia kontroli popędów po odstawieniu leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Jeśli zaburzenia kontroli nawyków i popędów nie zostaną rozpoznane, mogą zaszkodzić pacjentowi i jego otoczeniu. Jeśli podczas stosowania arypiprazolu u pacjenta wystąpią takie zaburzenia, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8).

### Laktoza

Produkt Aricogan zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

### Pacjenci ze współistniejącym ADHD

Pomimo wysokiej częstości współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania arypiprazolu oraz stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów jednocześnie.

### Upadki

Arypiprazol może powodować senność, niedociśnienie ortostatyczne oraz niestabilność czuciową i motoryczną, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z grupy ryzyka i rozważyć zmniejszenie dawki (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych; patrz punkt 4.2).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Z uwagi na antagonistyczne działanie na receptor  $\alpha_1$ -adrenergiczny, arypiprazol może nasilać działanie niektórych leków przeciw nadciśnieniowych.

Ze względu na pierwotne działanie arypiprazolu na OUN, należy zachować ostrożność, jeśli arypiprazol jest przyjmowany razem z alkoholem lub z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN, wywołującymi zbliżone działania niepożądane, takie jak sedacja (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podając arypiprazol równocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.

### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na arypiprazol

Antagonista receptora H<sub>2</sub> - famotydyna, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania arypiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, a więc nie jest konieczne stosowanie specjalnych dawek u palaczy tytoniu.

### Chinidyna i inne inhibitory CYP2D6

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wykazały, że silny inhibitor enzymu CYP2D6 (chinidyna) zwiększa AUC arypiprazolu o 107%, podczas gdy  $C_{max}$  nie zmienia się. AUC i  $C_{max}$  dehydroarypiprazolu, aktywnego metabolitu, były zmniejszone odpowiednio o 32% i 47%. W wypadku jednoczesnego podawania chinidyny i arypiprazolu, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu o około połowę w stosunku do przepisanej dawki. Inne silne inhibitory grupy enzymów CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą powodować podobne skutki i w takich sytuacjach należy podobnie zmniejszyć dawkę leku.

#### Ketokonazol i inne inhibitory CYP3A4

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa AUC i  $C_{max}$  arypiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, a AUC i  $C_{max}$  dehydroarypiprazolu odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o obniżonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia arypiprazolu w osoczu, w porównaniu do osób o podwyższonej aktywności CYP2D6. W wypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z arypiprazolem, zakładane korzyści powinny przeważać ryzyko dla pacjenta. W wypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z arypiprazolem, przepisana dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkowanie (patrz punkt 4.2).

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

W czasie równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) lub CYP2D6 (np. escitalopram) z arypiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu.

#### Karbamazepina i inne induktory CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4 i doustnie podawanego arypiprazolu pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnia geometryczna  $C_{max}$  i AUC arypiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania arypiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroarypiprazolu średnia geometryczna  $C_{max}$  i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas leczenia samym arypiprazolem.

Dawkę arypiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną. Można się spodziewać, że jednoczesne stosowanie arypiprazolu i innych induktorów CYP3A4 (takich jak: ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) może działać podobnie i dlatego należy podobnie zwiększyć dawkę. Po zakończeniu podawania silnego induktora CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu do zalecanej.

#### Walproinian i lit

Skojarzone stosowanie walproinianów lub soli litu z arypiprazolem nie powodowało istotnych klinicznie zmian stężenia arypiprazolu i z tego powodu nie jest konieczne dostosowanie dawki.

#### Możliwy wpływ arypiprazolu na inne produkty lecznicze

W czasie badań klinicznych, dawki arypiprazolu 10-30 mg na dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik deksztrometofan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP 2C19 (omeprazol) i CYP 3A4 (deksztrometofan). Ponadto w warunkach *in vitro*, arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy.

Kiedy arypiprazol był podawany z walproinianem, litem lub lamotryginą nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany w stężeniach walproinianu, litu ani lamotryginy.

### Zespół serotoninowy

Obserwowano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących arypiprazol, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe dla tego stanu mogą wystąpić szczególnie w razie jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu serotoniny/selektywne inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny SSRI/SNRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny/inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) lub leków, o których wiadomo, że zwiększają stężenia arypiprazolu (patrz punkt 4.8).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Odnotowano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu leku na płód (patrz punkt 5.3). Należy poradzić pacjentkom, aby poinformowały lekarza, jeśli w trakcie leczenia arypiprazolem zajądą w ciążę lub planują zajście w ciążę. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań na zwierzętach, ten produkt nie może być stosowany w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym arypiprazol) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy z odstawienia, które po porodzie mogą różnić się ciężkością przebiegu oraz czasem trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane ze ssaniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane (patrz punkt 4.8).

### Karmienie piersią

Arypiprazol przenika do mleka kobiecego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, lub czy przerwać leczenie arypiprazolem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści płynące z leczenia dla kobiety.

### Płodność

Arypiprazol nie zaburzał płodności na podstawie danych z badań toksycznego wpływu na reprodukcję.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Arypiprazol ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn z uwagi na możliwy wpływ na układ nerwowy i wzrok, taki jak uspokojenie polekowe, senność, omdlenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie (patrz punkt 4.8).

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych placebo badaniach były akatyzyja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych arypiprazolem podawanym doustnie.

### Zestawienie działań niepożądanych

Występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem arypiprazolem przedstawiono w tabeli poniżej. Dane te opierają się na działaniach niepożądanych zgłoszonych podczas badań klinicznych i (lub) badań po wprowadzeniu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane wymienione są według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) częstość nieznana (nie może być określona na



podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Częstość działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu nie może zostać określona, ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych. W związku z tym częstość występowania tych działań niepożądanych jest określana jako „nieznana”.

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> <i>Częstość nieznana:</i> leukopenia, neutropenia, trombocytopenia
<b>Zaburzenia układu odpornościowego</b> <i>Częstość nieznana:</i> reakcje alergiczne (np. reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywka)
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b> <i>Niezbyt często:</i> hiperprolaktynemia <i>Częstość nieznana:</i> cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> <i>Często:</i> cukrzyca <i>Niezbyt często:</i> hiperglikemia <i>Częstość nieznana:</i> hiponatremia, jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<b>Zaburzenia psychiczne</b> <i>Często:</i> bezsenność, lęk, niepokój ruchowy, <i>Niezbyt często:</i> depresja, hiperseksualność <i>Częstość nieznana:</i> próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4), patologiczne uzależnienie od hazardu, zaburzenia kontroli nawyków i popędów, kompulsywne jedzenie, kompulsywne zakupy, poriomania, agresja, pobudzenie, nerwowość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> <i>Często:</i> akatyzja, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, ból głowy, uspokojenie, senność, zawroty głowy, <i>Niezbyt często:</i> późna dyskineza, dystonia <i>Częstość nieznana:</i> złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS-neuroleptic malignant syndrome), drgawki typu grand mal, zespół serotoninowy, zaburzenia mowy
<b>Zaburzenia oka</b> <i>Często:</i> nieostre widzenie <i>Niezbyt często:</i> podwójne widzenie, światłowstręt (fotofobia) <i>Częstość nieznana:</i> zaburzenia okulistyczne
<b>Zaburzenia serca</b> <i>Niezbyt często:</i> tachykardia <i>Częstość nieznana:</i> nagły niewyjaśniony zgon, torsade de pointes, wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu, zatrzymania akcji serca, bradykardia
<b>Zaburzenia naczyń</b> <i>Niezbyt często:</i> niedociśnienie ortostatyczne <i>Częstość nieznana:</i> żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich), nadciśnienie, omdlenia
<b>Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia</b> <i>Niezbyt często:</i> czkawka <i>Częstość nieznana:</i> aspiracyjne zapalenie płuc, skurcz krtani, skurcz jamy ustnej i gardła
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> <i>Często:</i> zaparcia, niestrawność, nudności, zwiększone wydzielanie śliny, wymioty, <i>Częstość nieznana:</i> zapalenie trzustki, dysfagia, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, dyskomfort w żołądku
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> <i>Częstość nieznana:</i> niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> <i>Częstość nieznana:</i> wysypka, reakcje nadwrażliwości na światło, łysienie, nadmierne pocenie się
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> <i>Częstość nieznana:</i> rabdomioliza, bóle mięśniowe, sztywność

<b>Zaburzenia nerek i układu moczowego</b> <i>Częstość nieznana:</i> nietrzymanie moczu, zatrzymania moczu
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b> <i>Częstość nieznana:</i> objaw odstawienny u noworodka (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b> <i>Częstość nieznana:</i> priapizm
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> <i>Często:</i> zmęczenie <i>Częstość nieznana:</i> zaburzenia regulacji temperatury ciała (np. hipotermia, gorączka), ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy
<b>Badania laboratoryjne</b> <i>Częstość nieznana:</i> zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia hemoglobiny glikozylowanej, wahania stężenia glukozy we krwi, zwiększenie fosfokinazy kreatynowej

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Dorośli

##### *Objawy pozapiramidowe (ang. EPS):*

*Schizofrenia* : W długookresowym 52-tygodniowym kontrolowanym badaniu, u pacjentów leczonych aripiprazolem ogólnie rzadziej występowały EPS (25,8%), w tym parkinsonizm, akatyzyja, dystonia i dyskineza, niż u pacjentów leczonych haloperydolem (57,3%). W długookresowym 26-tygodniowym badaniu z kontrolą placebo, częstość występowania EPS wynosiła 19% dla pacjentów leczonych aripiprazolem i 13,1% dla pacjentów otrzymujących placebo. W innym długookresowym 26-tygodniowym kontrolowanym badaniu częstość występowania EPS wynosiła 14,8% dla pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,1% dla pacjentów otrzymujących olanzapinę.

*Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I:* W 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 53,3% pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 26,6% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 17,6% pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu w leczeniu podtrzymującym przypadki EPS stwierdzano u 18,2% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

##### *Akatyzyja*

W kontrolowanych placebo badaniach przypadki akatyzyji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występowały u 12,1% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią przypadki akatyzyji występowały u 6,2% pacjentów w grupie aripiprazolu i 3,0% w grupie placebo.

##### *Dystonia*

*Efekt klasy terapeutycznej:* Objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Chociaż objawy te mogą pojawiać się po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i o większej ciężkości podczas stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych pierwszej generacji w dużych mocach i większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

##### *Prolaktyna*

W badaniach klinicznych dla zatwierdzonych wskazań oraz w badaniach postmarketingowych aripiprazolu obserwowano zwiększenie i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowej (patrz punkt 5.1).

##### *Parametry laboratoryjne*

Porównania pomiędzy aripiprazolem i placebo dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie istotne zmiany rutynowych parametrów laboratoryjnych i lipidowych (patrz punkt 5.1), nie

wykazały medycznie istotnych różnic. Ogólnie przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej) obserwowano u 3,5% pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.

### Dzieci i młodzież

#### *Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej*

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (13-17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo):

Senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ) oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne zgłaszane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu otwartym był podobny do obserwowanego w badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo.

Profil bezpieczeństwa długoterminowego badania z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanego placebo, był również podobny z wyjątkiem następujących działań zgłaszanych częściej u dzieci przyjmujących placebo: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zaburzenia rytmu serca i leukopenia zgłaszane były często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

W zebranej populacji nastolatków (13-17 lat) chorych na schizofrenię, leczonych do 2 lat, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt ( $< 3$  ng/ml) i 48,3% chłopców ( $< 2$  ng/ml). W grupie młodzieży (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki aripiprazolu od 5 mg do 30 mg przez okres maksymalnie do 72 miesięcy, częstość występowania małych stężeń prolaktyny w surowicy u pacjentek ( $< 3$  ng/ml) i u pacjentów ( $< 2$  ng/ml) wynosiła odpowiednio 25,6% i 45,0%.

W dwóch długoterminowych badaniach z udziałem młodzieży (13-17 lat) ze schizofrenią i pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym leczonych aripiprazolem, częstość występowania niskiego stężenia prolaktyny u kobiet ( $< 3$  ng/ml) i u mężczyzn ( $< 2$  ng/ml) wynosiła odpowiednio 37,0% i 59,4%.

#### *Epizody maniakalne w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej*

Częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), akatyżja (16,0%) i zmęczenie (11,8%) zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ); natomiast ból w górnej części brzucha, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskinezy zgłaszane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

Następujące działania niepożądane miały prawdopodobnie związek z zastosowaną dawką: zaburzenia pozapiramidowe (częstość występowania dla dawki 10 mg wynosiła 9,1%, dla dawki 30 mg 28,8%, dla placebo 1,7%) i akatyżja (częstość występowania dla dawki 10 mg wynosiła 12,1%, dla dawki 30 mg 20,3%, dla placebo 1,7%).

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

W populacji dzieci i młodzieży senność oraz zmęczenie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, niż u pacjentów ze schizofrenią.

W populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi (10-17 lat), leczonych do 30 tygodni, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 28,0% dziewcząt ( $< 3$  ng/ml) i 53,3% chłopców ( $< 2$  ng/ml).

#### *Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli nawyków i popędów*

U pacjentów leczonych aripiprazolem może wystąpić patologiczne uzależnienie od hazardu, wzrost popędu płciowego, kompulsywne zakupy, upijanie się, kompulsywne jedzenie (patrz punkt 4.4).

#### 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 181 C  
02-222 Warszawa  
tel.: + 48 22 49 21 301  
fax: + 48 22 49 21 309  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu przez dorosłych pacjentów w szacowanej dawce do 1260 mg niezakończony zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, zwiększenie ciśnienia tętniczego, senność, przyspieszoną czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunkę. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego aripiprazolu (do 195 mg) u dzieci bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

### Postępowanie po przedawkowaniu

W wypadku przedawkowania produktu stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość działania wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Wiedząc lub podejrzewając przedawkowanie aripiprazolu, należy objąć ścisłą kontrolą pacjenta i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

Aktywny węgiel (50 g), podany w godzinę po zażyciu aripiprazolu, obniża  $C_{max}$  aripiprazolu o około 41%, a AUC o około 51%, co wskazuje na jego skuteczność w leczeniu przedawkowania.

### Hemodializa

Chociaż brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania aripiprazolu, to jednak jest małe prawdopodobieństwo, aby hemodializy były skuteczne w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania aripiprazolu z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpsychotyczne

kod ATC: N05AX12

### Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D2 i serotoninowego 5-HT<sub>1a</sub> oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT<sub>2a</sub>. Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoninowych 5-HT<sub>1a</sub> i 5-HT<sub>2a</sub> oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D4, serotoninowych 5-HT<sub>2c</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H1. Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych aripiprazolu.

Aripiprazol w dawkach od 0,5 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego <sup>11</sup>C, ligandu receptora D2/D3, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Dorośli*

##### *Schizofrenia*

Wyniki trzech krótkoterminowych badań (4 do 6 tygodni) kontrolowanych placebo, w których udział wzięło 1228 dorosłych chorych na schizofrenię, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że aripiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychiatrycznych niż placebo.

Aripiprazol jest skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję na lek. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy, przez 52 tygodnie był podobny w obu grupach (aripiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych aripiprazolem (43%) niż haloperydołem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych, jako wtórne mierniki skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg, wskazują na istotną przewagę nad haloperydołem.

W trwającym 26 tygodni kontrolowanym badaniu z użyciem placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, że leczenie aripiprazolem powoduje większe zmniejszenie częstości nawrotów (34% w grupie leczonych aripiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo).

##### *Zwiększenie masy ciała*

Wyniki badań klinicznych wskazują, że aripiprazol nie powoduje klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała. W trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 chorych dorosłych na schizofrenię. Pierwotnym celem była ocena przyrostu masy ciała. W istotnie mniejszej grupie pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu z otrzymującymi olanzapinę, stwierdzono przyrost masy ciała o  $\geq 7\%$  wobec pomiaru wyjściowego (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych aripiprazolem (n = 18 lub 13% pacjentów, których wyniki poddawano analizie), w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę (n = 45 lub 33% pacjentów, których wyniki poddawano analizie).

##### *Stężenia lipidów*

W zbiorczej analizie wyników stężeń lipidów pochodzących z kontrolowanych placebo badań klinicznych u dorosłych, aripiprazol nie powodował klinicznie istotnych zmian stężeń cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu HDL i cholesterolu LDL.

### *Prolaktyna*

Stężenia prolaktyny oceniano we wszystkich badaniach dla wszystkich dawek arypiprazolu (n=28242). Częstość występowania hiperprolaktynemii lub zwiększonego stężenia prolaktyny w surowicy u pacjentów leczonych arypiprazolem (0,3%) była podobna do częstości występowania w grupie placebo (0,2%). W przypadku pacjentów otrzymujących arypiprazol, mediana czasu do wystąpienia wynosiła 42 dni, a mediana trwania – 34 dni.

Częstość występowania hipoprolaktynemii lub zmniejszonego stężenia prolaktyny w surowicy u pacjentów otrzymujących arypiprazol wynosiła 0,4% w porównaniu do 0,02% w grupie otrzymującej placebo. W przypadku pacjentów otrzymujących arypiprazol, mediana czasu do wystąpienia wynosiła 30 dni, a mediana trwania – 194 dni.

### *Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I*

W dwóch 3-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem zmiennej dawki, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, arypiprazol w monoterapii był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w ciągu 3 tygodni. Badania te obejmowały pacjentów z objawami lub bez objawów psychotycznych oraz pacjentów z lub bez szybkiej zmiany fazy (przebieg typu rapid-cycling). W jednym 3-tygodniowym badaniu, kontrolowanym placebo, z zastosowaniem stałej dawki w monoterapii, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, arypiprazol nie wykazał większej skuteczności niż placebo.

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo oraz innymi substancjami czynnymi, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, arypiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z wynikiem dla litu lub haloperydolu. W 12 tygodniu arypiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit lub haloperydol.

W 6-tygodniowym, kontrolowanym placebo, badaniu u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, którzy częściowo nie odpowiadali na monoterapię litem lub walproinianem przez 2 tygodnie przy terapeutycznych stężeniach w surowicy, zastosowanie arypiprazolu, jako dodatkowego leku w większym stopniu zwiększyło skuteczność zapobiegania objawom maniakalnym niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

W 26-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, które przedłużono o 74 tygodnie, u pacjentów z objawami maniakalnymi, którzy osiągnęli remisję w trakcie stosowania arypiprazolu w czasie fazy stabilizacji przed randomizacją, arypiprazol był bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby dwubiegunowej, głównie w zapobieganiu nawrotowi objawów maniakalnych, ale nie wykazał przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji.

W 52-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga Y-MRS oraz w skali oceny depresji Montgomery-Asberg MADRS całkowita liczba punktów  $\leq 12$ ) w trakcie stosowania arypiprazolu (w dawce 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, połączenie z arypiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej (współczynnik ryzyka 0,54), zmniejszając ryzyko o 46% i w zapobieganiu nawrotom manii, zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Skojarzenie z arypiprazolem wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego punktu oceny, skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. CGI-BP) nasilenia choroby (mania). W tym badaniu, pacjenci zostali przydzieleni przez badaczy do badania prowadzonego metodą próby otwartej, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani, przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia arypiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju. Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z arypiprazolem lub placebo w badaniu metodą

podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: arypiprazol + lit; arypiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku terapii skojarzonej były następujące: 16% dla grupy stosującej arypiprazol + lit i 18% dla grupy arypiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% dla grupy placebo + lit i 19% dla grupy placebo + walproinian.

### Dzieci i młodzież

#### *Schizofrenia u młodzieży*

Wyniki 6-tygodniowego badania z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastoletnich pacjentów chorych na schizofrenię (13-17 lat), u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol powoduje statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

W analizie podgrupy nastoletnich pacjentów w wieku pomiędzy 15 a 17 lat, stanowiącej 74% całej włączonej populacji, w czasie trwania 26-tygodniowego badania prowadzonego na zasadzie próby otwartej obserwowano utrzymywanie się działania.

W badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwającym 60-89 tygodni, które prowadzono z udziałem młodzieży ze schizofrenią (n = 146; w wieku 13-17 lat) występowała statystycznie znacząca różnica w zakresie odsetka nawrotów objawów psychotycznych pomiędzy grupą otrzymującą arypiprazol (19,39 %) a grupą otrzymującą placebo (37,5 %). Punkt szacunkowy współczynnika ryzyka (HR) w całej populacji wynosił 0,461 (95% przedział ufności, 0,242-0,879). W analizach w podgrupach punkt szacunkowy współczynnika ryzyka (HR) wynosił 0,495 wśród uczestników w wieku 13 do 14 lat w porównaniu do 0,454 wśród uczestników w wieku 15 do 17 lat. Jednak oszacowanie HR dla młodszej grupy (13-14 lat) nie było precyzyjne z uwagi na mniejszą liczbę pacjentów w tej grupie (arypiprazol, n=29; placebo, n=12) i przedział ufności dla tej oceny (w zakresie od 0,151 do 1,628) i nie pozwolił na wyciągnięcie wniosków dotyczących efektów leczenia. Natomiast 95% przedział ufności dla HR w podgrupie starszych uczestników (arypiprazol, n=69; placebo, n=36) wynosił od 0,242 do 0,879 i dlatego możliwe jest wyciągnięcie wniosków dotyczących efektów leczenia.

#### Epizody maniakalne w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I u dzieci i młodzieży

Arypiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 296 dzieci i młodzieży (10-17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz mieli wyjściowo wynik  $\geq 20$  w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącą ADHD.

Arypiprazol wykazał przewagę w stosunku do placebo w odniesieniu do zmiany wartości wyjściowej w 4 oraz 12 tygodniu, jako wynik całościowy wg Y-MRS. W dalszych analizach przewaga nad placebo była bardziej wyraźna u pacjentów ze współistniejącym zespołem ADHD w porównaniu do pacjentów bez ADHD, gdzie nie zaobserwowano różnicy w stosunku do placebo. Zapobieganie nawrotom nie zostało określone.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących dawkę 30 mg były zaburzenia pozapiramidowe (28,3%), senność (27,3%), ból głowy (23,2%) oraz nudności (14,1%). Średni przyrost masy ciała w 30-tygodniowym okresie leczenia wynosił 2,9 kg, w porównaniu do 0,98 kg u pacjentów, u których stosowano placebo.

#### Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2)

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat arypiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach z użyciem placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (2-15 mg/dobę), a w drugim stałą dawkę (5, 10 lub 15 mg/dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniem otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg/dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów miało mniej niż 13 lat. Arypiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości z Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. Aberrant Behavior Checklist

Irritability subscale). Nie ustalono jednak znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował zwiększenie masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (<3 ng/ml) i u chłopców (<2 ng/ml) leczonych aripiprazolem wynosiła odpowiednio, 27/46 (58,7%) i 258/298 (86,6%). W badaniach kontrolowanych placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie aripiprazolu.

Aripiprazol badano także w długoterminowym badaniu podtrzymującym, kontrolowanym placebo. Po 13-26-tygodniowej stabilizacji z zastosowaniem aripiprazolu (w dawkach 2-15 mg/dobę), pacjenci z trwałą odpowiedzią albo kontynuowali leczenie aripiprazolem bądź otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu w tygodniu 16. były następujące: 35% dla grupy stosującej aripiprazol oraz 52% dla grupy placebo; współczynnik ryzyka nawrotu w ciągu 16 tygodni (aripiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średni przyrost masy ciała w fazie stabilizacji (do 26 tygodni) z zastosowaniem aripiprazolu wynosił 3,2 kg, natomiast w drugiej fazie badania (16 tygodni) obserwowano dalszy średni wzrost o 2,2 kg dla aripiprazolu w porównaniu do 0,6 kg dla placebo. Objawy pozapiramidowe zgłaszano głównie w fazie stabilizacji, u 17% pacjentów z drgawkami stanowiącymi 6,5%.

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

Skuteczność aripiprazolu badano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (aripiprazol: n=99, placebo: n=44) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo w schemacie leczenia w grupach z użyciem stałej dawki zależnej od masy ciała od 5 mg/dobę do 20 mg/dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku 7-17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca aripiprazol wykazywała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8 tygodniu leczenia, która wynosiła 13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu do poprawy odnotowanej u pacjentów otrzymujących placebo i zmiany wynoszącej 7,09. Skuteczność aripiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (aripiprazol: n=32, placebo: n=29) oceniano również w przypadku podawania zmiennych dawek od 2 mg/dobę do 20 mg/dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg w trwającym 10 tygodni, randomizowanym badaniu w Korei Południowej prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci w wieku 6-18 lat uzyskali średni wynik 29 na skali TTS-YGTSS w pomiarze początkowym. Pacjenci otrzymujący aripiprazol wykazywali poprawę mierzoną zmianą wyniku o 14,97 na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 10 tygodniu w porównaniu do poprawy wynoszącej 9,62 w grupie placebo. W obu wspomnianych badaniach krótkoterminowych nie określono klinicznego znaczenia tych 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 aripiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego aripiprazol w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii oraz w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Aripiprazol jest dobrze wchłaniany, maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 3-5 godzin po podaniu. Aripiprazol w minimalnym stopniu ulega metabolizmowi przedukładowemu. Bezwzględna dostępność po doustnym podaniu jednej tabletki wynosi 87%. Spożywanie posiłków o dużej zawartości tłuszczu nie wpływa na farmakokinetykę aripiprazolu.

### Dystrybucja

Aripiprazol jest rozmieszczany w całym organizmie, pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 l/kg, co wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. W stężeniach terapeutycznych aripiprazol



i dehydroarypiprazol wiążą się w ponad 99% z białkami surowicy, głównie z albuminami.

#### Metabolizm

Arypiprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Proces ten przebiega trzema głównymi drogami: dehydrogenacji, hydroksylacji oraz N-dealkilacji. Jak wynika z badań *in vitro*, enzymy CYP3A4 i CYP2D6 warunkują dehydrogenację oraz hydroksylację arypiprazolu, a Ndealkilacja jest katalizowana przez CYP3A4. Główną cząsteczką czynną znajdującą się w krążeniu ogólnym jest sam arypiprazol. W stanie stacjonarnym aktywny metabolit, dehydroarypiprazol, stanowi około 40 % AUC arypiprazolu w osoczu.

#### Eliminacja

Średni okres półtrwania arypiprazolu w fazie eliminacji wynosi około 75 godzin u osób o podwyższonej aktywności CYP2D6 i około 146 godzin u osób o obniżonej aktywności CYP2D6.

Całkowity klirens arypiprazolu wynosi 0,7 ml/min/kg i jest to głównie klirens wątrobowy.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki arypiprazolu znakowanego [<sup>14</sup>C], stwierdza się odpowiednio 27% i 60% podanego pierwiastka radioaktywnego w moczu i kale. Mniej niż 1% niezmienionego arypiprazolu zostaje wydalone z moczem i około 18% z kałem.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

##### Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce arypiprazolu między zdrowymi osobami w podeszłym wieku a młodszymi osobami dorosłymi, nie stwierdzono także mierzalnego wpływu wieku na farmakokinetykę arypiprazolu u pacjentów ze schizofrenią.

##### Płeć

Nie stwierdzono, aby farmakokinetyka arypiprazolu różniła się u zdrowych kobiet i zdrowych mężczyzn. Nie stwierdzono także żadnego mierzalnego wpływu płci na farmakokinetykę arypiprazolu u pacjentów ze schizofrenią.

##### Palenie tytoniu

Populacyjne badania farmakokinetyczne nie wykazały żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce arypiprazolu, zależnych od palenia tytoniu.

##### Rasa

Populacyjne badanie farmakokinetyczne nie wykazało żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce arypiprazolu zależnych od rasy.

##### Zaburzenia czynności nerek

Stwierdzono, że charakterystyka farmakokinetyczna arypiprazolu i dehydroarypiprazolu jest podobna u osób z ciężkimi chorobami nerek i u młodych osób zdrowych.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Badania obejmujące podanie pojedynczej dawki leku, przeprowadzone u osób z różnego stopnia marskością wątroby (klasy Child-Pugh A, B i C) nie wykazały, by zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 chorych z marskością wątroby typu C, co jest liczbą niewystarczającą do wyciągnięcia wniosków dotyczących zdolności metabolicznych tych pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie, gdy dawki lub stopień narażenia wyraźnie przekraczały maksymalne dawki lub narażenie występujące u ludzi, co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone lub nie występuje w praktyce klinicznej. Obserwacje te obejmują: zależny od dawki toksyczny wpływ na nadnercza (gromadzenie barwnika lipofuscyny i (lub) obumieranie komórek miąższowych) stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach podawania arypiprazolu w dawce od 20 do 60 mg/kg mc/dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 3 do 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki) i zwiększenie częstości występowania raka nadnerczy, a także skojarzonej częstości występowania gruczolaków lub raka nadnerczy u samic szczurów otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg mc/dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Największa ekspozycja niepowodująca powstawania nowotworów u samic szczurów odpowiadała 7-krotnej ekspozycji u ludzi występującej po stosowaniu zalecanej dawki.

Dodatkowo stwierdzono występowanie kamicy żółciowej, jako następstwo odkładania się siarczanowych sprzężonych związków hydroksylowanych metabolitów arypiprazolu w żółci małąp, którym wielokrotnie podawano doustnie dawki leku od 25 do 125 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była od 1 do 3 razy większa niż wartość występująca u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub 16 do 81 razy większa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc). Jednak stężenie sprzężonych związków siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci człowieka, podczas stosowania najwyższej proponowanej dawki 30 mg na dobę, nie przekraczało 6% stężenia stwierdzanego w żółci małąp podczas trwającego 39 tygodni badania i jest znacznie mniejsze (6%) niż granica rozpuszczalności określona *in vitro*.

W badaniach toksykologicznych z użyciem dawki wielokrotnej u młodych szczurów i psów profil toksyczności arypiprazolu był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt, nie ma też dowodów neurotoksyczności i niepożądanego wpływu na rozwój.

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że arypiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Arypiprazol nie zaburzał płodności w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję. Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie płodowej mineralizacji kości oraz możliwy wpływ teratogeny u szczurów, którym podawano dawki subterapeutyczne (oceniane na podstawie wartości AUC) oraz u królików, którym podawano dawki powodujące ekspozycję 3 i 11 razy przewyższającą wartość AUC występującą w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek maksymalnych zalecanych u ludzi). Toksyczny wpływ na samice ciężarne obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Krospowidon typ A  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Aricogan 5 mg, tabletki  
Indygotyna, lak (E 132)

Aricogan 10 mg, tabletki  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Aricogan 15 mg, tabletki  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Aricogan 30 mg, tabletki  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym zawierającym 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 72, 90, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aricogan 5 mg pozwolenie numer: 23035  
Aricogan 10 mg pozwolenie numer: 23036  
Aricogan 15 mg pozwolenie numer: 23037  
Aricogan 30 mg pozwolenie numer: 23038

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

04.03.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

17.08.2020