

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aripiprazole Accord Healthcare, 10 mg, tabletki
Aripiprazole Accord Healthcare, 15 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 10 mg aripiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 55,8 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką zawiera 15 mg aripiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 83,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki 10 mg

Białe, dwuwypukłe tabletki w kształcie kapsułki, o wymiarach 8 mm x 5 mm z wytłoczeniem „10” po jednej stronie i „ZL” po drugiej stronie.

Tabletki 15 mg

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 7 mm z wytłoczeniem „15” po jednej stronie i „ZL” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aripiprazole Accord Healthcare jest wskazany w leczeniu schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

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

Aripiprazole Accord Healthcare jest wskazany 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 Aripiprazole Accord Healthcare to 10 mg lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków.

Aripiprazole Accord Healthcare jest skuteczny w dawkach od 10 mg do 30 mg na dobę. Choć nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobową 15 mg, jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg.

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I: zalecana dawka początkowa to 15 mg aripiprazolu 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 dobową nie powinna przekraczać 30 mg.

Zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I: w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych u pacjentów, którzy stosują aripiprazol w monoterapii lub w terapii skojarzonej, należy kontynuować leczenie stosując niezmienną dawkę. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie oceny stanu klinicznego.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: zalecana dawka Aripiprazole Accord Healthcare to 10 mg na dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując aripiprazol w postaci roztworu doustnego, 1 mg/ml) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach gdy zwiększenie dawki jest właściwe należy podawać kolejne dawki, zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1).

Aripiprazole Accord Healthcare jest skuteczny w przedziale dawek od 10 mg do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności dla dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek.

Aripiprazole Accord Healthcare nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej: zalecana dawka Aripiprazole Accord Healthcare to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując aripiprazol w postaci roztworu doustnego) przez 2 dni, stopniowo zwiększając do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Leczenie powinno trwać przez możliwie najkrótszy czas konieczny do uzyskania kontroli objawów, przy czym nie może przekraczać 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności leczenia po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobową 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, włączając EPS, senność, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8). Z tego powodu 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 względu Aripiprazole Accord Healthcare nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności Aripiprazole Accord Healthcare u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest wystarczających danych do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów należy ostrożnie ustalać dawkowanie. Niemniej jednak, w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, największą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Aripiprazole Accord Healthcare w leczeniu schizofrenii i w epizodach manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I nie zostały zbadane u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to czynniki kliniczne (patrz punkt 4.4).

Płeć

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

Osoby palące tytoń

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

Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć w przypadku jednoczesnego podawania leku o silnym działaniu hamującym w stosunku do cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy z kolei zwiększyć dawkę aripiprazolu (patrz punkt 4.5). Dawkę aripiprazolu należy zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, dawkę aripiprazolu należy ponownie zmniejszyć do zalecanej (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Aripiprazole Accord Healthcare w postaci tabletek jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny mogą być stosowane alternatywnie do tabletek Aripiprazole Accord Healthcare u pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu tabletek Aripiprazole Accord Healthcare (patrz punkt 5.2).

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

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić dopiero po kilku dniach lub tygodniach. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Próby samobójcze

Występowanie zachowań samobójczych jest związane z chorobami psychicznymi oraz zaburzeniami nastroju. 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 sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna w wywiadzie, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyniowo-mózgową, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym postępującego lub złośliwego.

Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia produktem leczniczym Aripiprazole Accord Healthcare i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze, ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych z zastosowaniem aripiprazolu, częstość występowania wydłużenia odstępu QT była porównywalna ze stwierdzaną w grupie placebo. Aripiprazol należy ostrożnie stosować 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 wymagających interwencji. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych aripiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

Inne objawy pozapiramidowe

W pediatrycznych badaniach klinicznych z zastosowaniem aripiprazolu obserwowano akatyzię oraz Parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego Aripiprazole Accord Healthcare wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe innych zaburzeń EPS, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz wprowadzenie ścisłej kontroli klinicznej.

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS)

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, tachykardia, 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 i przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi środkami przeciwpsychotycznymi w tym także aripiprazolem.

Drgawki

W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia aripiprazolem. Z tego powodu aripiprazol 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 trzech badaniach kontrolowanych placebo (n=938, średnia wieku: 82,4; zakres: 56-99 lat), u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, leczonych aripiprazolem, występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 3,5% w porównaniu do 1,7% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były zróżnicowane to większość zgonów wydawała się być związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony) albo z infekcjami (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego

U pacjentów w tych samych badaniach odnotowano działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (np. udar, przemijające napady niedokrwienne) w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres 78-88 lat). Ogólnie w tych badaniach 1,3% wszystkich pacjentów leczonych aripiprazolem 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 aripiprazolem występowała jednak istotna zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (patrz punkt 4.8).

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką, z kwasicą ketonową i śpiączką, hiperosmolarną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z aripiprazolem 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 aripiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, powinni być obserwowani, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka cukrzyca powinni być regularnie kontrolowani co do pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu aripiprazolu, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami uczulenia (patrz punkt 4.8).

Zwiększenie masy ciała

Obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem leków przeciwpsychotycznych o których wiadomo, że powodują zwiększenie masy ciała, niewłaściwym stylem życia i może prowadzić do ciężkich powikłań. Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących aripiprazol. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia czynności tarczycy lub gruczołak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych aripiprazol 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 aripiprazolu 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 zachłyśnięcie są związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów przyjmujących aripiprazol zgłaszano przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu, niezależnie od tego, czy pacjenci ci w przeszłości uprawiali hazard czy nie. Pacjenci, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu mogą być narażeni na większe ryzyko tego działania niepożądanego i należy ich szczególnie uważnie monitorować (patrz punkt 4.8).

Podczas przyjmowania aripiprazolu u pacjentów mogą występować zwiększone popędy, w szczególności popęd do hazardu i niezdolność do kontrolowania tych popędów. Inne zgłaszane popędy obejmują: zwiększenie popędów seksualnych, kompulsywną potrzebę wydawania pieniędzy, obżarstwo lub kompulsywne objadanie się oraz inne impulsywne i kompulsywne zachowania. Ważne jest, aby lekarze przepisujący lek pytali pacjentów lub opiekunów w szczególności o pojawienie się nowego lub zwiększonego popędu do hazardu, popędów seksualnych, kompulsywnej potrzeby wydawania pieniędzy, obżarstwa lub kompulsywnego objadania się, lub innych popędów podczas leczenia aripiprazolem. Należy pamiętać, że objawy zaburzenia kontroli impulsów mogą być związane z chorobą podstawową; jednak w niektórych przypadkach zgłaszano ustąpienie popędów po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. Zaburzenia kontroli impulsów mogą zaszkodzić pacjentowi lub innym, jeśli nie zostaną rozpoznane. Lekarz rozważy zmianę dawki lub odstawienie leku, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy podczas przyjmowania aripiprazolu (patrz punkt 4.8).

Laktoza

Produkt leczniczy Aripiprazole Accord Healthcare zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp 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 aripiprazolu oraz stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów leczniczych jednocześnie.

Upadki

Aripiprazol może powodować sennaść, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i czuciową, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka i rozważyć zmniejszenie dawki początkowej (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych, patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor α_1 -adrenergiczny, aripiprazol może nasilać działanie niektórych produktów leczniczych o działaniu przeciwnadciśnieniowym.

Ze względu na pierwotne działanie aripiprazolu na CUN, należy zachować ostrożność, jeśli aripiprazol jest podawany razem z alkoholem lub z innymi lekami działającymi na CUN, wywołującymi zbliżone działania niepożądane, takie jak sedacja (patrz punkt 4.8).

Stosując aripiprazol z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe należy zachować ostrożność.

Możliwy wpływ innych leków na aripiprazol

Lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, antagonistą receptora H₂ - famotydyna, zmniejsza szybkość wchłaniania arypiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, włączając enzymy CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy CYP1A, a więc nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób palących tytoń.

Chinidyna i inne inhibitory CYP2D6

Wyniki badań klinicznych z udziałem osób zdrowych 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%. Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć o około połowę w stosunku do dawki zalecanej w przypadku jednoczesnego stosowania arypiprazolu i chinidyny. Inne silne inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą powodować podobne skutki i w takich sytuacjach należy podobnie zmniejszyć dawkę leku.

Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4

Wyniki badań klinicznych z udziałem osób zdrowych wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa AUC i C_{max} arypiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, zaś 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 przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z arypiprazolem, spodziewane korzyści powinny przeważać potencjalne ryzyko dla pacjenta. W przypadku 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 dawkę (patrz punkt 4.2).

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

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

Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4 w skojarzeniu z doustnym arypiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnia geometryczna C_{max} i AUC arypiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w porównaniu 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 porównaniu do wartości podczas leczenia samym arypiprazolem.

Dawkę arypiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną. Jednoczesne podawanie 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

Jednoczesne stosowanie walproinianu lub litu z arypiprazolem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu w skojarzeniu z arypiprazolem.

Zespół serotoninowy

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

Możliwy wpływ aripiprazolu na inne leki

W czasie badań klinicznych, dawki aripiprazolu 10-30 mg na dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik deksstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (deksstrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro*, aripiprazol i dehydroaripiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między lekami metabolizowanymi przez te enzymy.

Podczas jednoczesnego podawania aripiprazolu z walproinianem, litem lub lamotryginą nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany w stężeniach walproinianu, litu lub lamotryginy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania aripiprazolu u kobiet w ciąży. Zgłaszano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z aripiprazolem. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu na płód (patrz punkt 5.3). Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadomienia swojego lekarza, jeśli w trakcie leczenia aripiprazolem zajdą 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 leczniczy nie może być stosowany w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym aripiprazolu) w trzecim trymestrze ciąży znajdują się w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów z odstawienia, które mogą różnić się nasileniem lub czasem trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie mięśni, hypotonię, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia łaknienia. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią

Aripiprazol przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie aripiprazolu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Aripiprazol nie zaburzał płodności na podstawie danych z badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aripiprazol wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z możliwym wpływem na układ nerwowy i wzrok, takim jak uspokojenie polekowe, senność, omdlenie, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach kontrolowanych placebo są akatyzyja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem aripiprazolem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można określić częstości działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń. Z tego względu częstość takich działań niepożądanych określono jako „nieznana”.

| | Często | Niezbyt często | Nieznana |
|--|--|------------------------------|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywkę) |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | Hiperprolaktynemia | Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Kwasica ketonowa |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Cukrzyca | Hiperglikemia | Hiponatremia Anoreksja Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała |
| Zaburzenia psychiczne | Bezsensowność Lęk Niepokój, zwłaszcza ruchowy | Depresja Hiperseksualność | Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczne uzależnienie od hazardu Zaburzenia kontroli impulsów Obżarstwo Kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy Poriomania Zachowania agresywne Nadmierne pobudzenie Nerwowość |
| Zaburzenia układu nerwowego | Akatyzja Zaburzenia pozapiramidowe Drżenie | Późne dyskinezy Dystonia | Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS) Drgawki typu <i>grand mal</i> Zespół serotoninowy |

| | Często | Niezbyt często | Nieznana |
|---|--|--|---|
| | Bóle głowy Sedacja Senność Zawroty głowy | | Zaburzenia mowy |
| Zaburzenia oka | Niewyraźne widzenie | Podwójne widzenie Światłowstę (fotofobia) | Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych |
| Zaburzenia serca | | Tachykardia | Nagły niewyjaśniony zgon <i>Torsades de pointes</i> Wydłużenie odstępu QT Arytmie komorowe Zatrzymanie akcji serca Bradykardia |
| Zaburzenia naczyniowe | | Hipotensja ortostatyczna | Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich) Nadciśnienie tętnicze Omdlenia |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Czkawka | Zachłystowe zapalenie płuc Skurcz krtani Skurcz części ustnej gardła |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zaparcia Niestrawność Nudności Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty | | Zapalenie trzustki Dysfagia Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Dyskomfort w obrębie żołądka |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Niewydolność wątroby Zapalenie wątroby Żółtaczk Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie gammaglutamylotransferazy (GGTP) Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | Wysypka Reakcja fotoalergiczna Łysienie Nadmierne pocenie się |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Szttywność |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | | | Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6) |

| | Często | Niezbyt często | Nieznana |
|--|-----------|----------------|---|
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | Priapizm |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie | | Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy |
| Badania diagnostyczne | | | Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej |

Opis wybranych działań niepożądanych

Dorośli

Objawy pozapiramidowe (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, kontrolowanym 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 przypadków EPS wynosiła 14,8% dla pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,1% dla pacjentów otrzymujących olanzapinę.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego 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 15,7% u 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 stwierdzano u 6,2% w grupie pacjentów stosujących aripiprazol 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 aż do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Chociaż objawy te mogą występować po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i o większym nasileniu podczas stosowania produktów leczniczych przeciwpsychotycznych pierwszej generacji w dużych mocach i większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

Prolaktyna

Podczas badań klinicznych w zakresie zarejestrowanych wskazań i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów otrzymujących aripiprazol obserwowano zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do pomiarów początkowych (punkt 5.1).

Badania 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. Zwiększenie aktywności CK (fosfokinazy kreatynowej), zwykle przejściowe i bezobjawowe, obserwowano u 3,5% pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzieży

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej

W krótkookresowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (13-17 lat) ze schizofrenią, częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne do tych występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych z większą częstością u młodzieży otrzymującej aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż w grupie otrzymującej placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$), oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt i hipotonia ortostatyczna były zgłaszane często ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu otwartym, był podobny do obserwowanego w badaniu krótkookresowym, kontrolowanym placebo.

Profil bezpieczeństwa w długookresowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą był również podobny, poza następującymi reakcjami, które zgłaszane były częściej niż u pacjentów pediatrycznych przyjmujących placebo: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmia i leukopenia były zgłaszane często ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

W zebranej populacji młodzieży (13-17 lat) ze schizofrenią, leczonej do 2 lat, częstość występowania przypadków małego stężenia prolaktyny w surowicy u dziewcząt (< 3 ng/ml) i u chłopców (< 2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 29,5% i 48,3%. W grupie młodzieży (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki aripiprazolu od 5 do 30 mg przez okres do 72 miesięcy, częstość występowania przypadków małego stężenia prolaktyny w surowicy u dziewcząt (< 3 ng/ml) i u chłopców (< 2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 25,6% i 45,0%.

W dwóch długookresowych badaniach z udziałem młodzieży (w wieku od 13-17 lat) ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, otrzymującej aripiprazol, częstość występowania przypadków małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (< 3 ng/ml) i chłopców (< 2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 37,0% i 59,4%.

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym 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: bardzo często ($\geq 1/10$) senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), akatyzyja (16,0%) i zmęczenie (11,8%); i często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): ból w nadbrzuszu, przyspieszenie czynności serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskineza.

Następujące działania niepożądane miały prawdopodobnie związek ze stosowaną dawką; zaburzenia pozapiramidowe (częstość występowania dla dawki 10 mg - 9,1%, dla dawki 30 mg - 28,8%, dla placebo - 1,7%) i akatyzyja (częstość występowania dla dawki 10 mg - 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 i 30 tygodniu leczenia dla aripiprazolu wynosiły odpowiednio 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 zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, w porównaniu do pacjentów ze schizofrenią.

W populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (10-17 lat), leczonych do 30 tygodni, częstość występowania przypadków niskiego poziomu prolaktyny w surowicy u dziewcząt (<3 ng/ml) i chłopców (<2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 28,0% i 53,3%.

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy i obżarstwo lub kompulsywne objadanie się mogą wystąpić u pacjentów leczonych aripiprazolem (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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu do obrotu zgłaszano przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu przez dorosłych pacjentów o szacowanej dawce do 1260 mg niezakończone 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 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

Postępowanie po przedawkowaniu powinno obejmować leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu wielu leków. 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.

Aktywowany 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

Pomimo, że brak jest informacji dotyczących wpływu hemodializy w leczeniu przedawkowania aripiprazolu, to jednak jest mało prawdopodobne aby hemodializa była użyteczna w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania aripiprazolu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05 AX12

Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D₂ i serotoniny HT_{1A} oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoniny 5-HT_{2A}. 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, serotoniny 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D₄, serotoniny 5-HT_{2C} i 5HT₇, a także α₁-adrenergicznych 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 serotoniny 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 zależnie od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ¹¹C, 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 krótkookresowych badań (4 do 6 tygodni) z kontrolą placebo, w których udział wzięło 1228 dorosłych ze schizofrenią, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że aripiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

Aripiprazol jest skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na aripiprazol, w ciągu 52 tygodni był podobny w obu grupach (aripiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych aripiprazolem (43%) niż haloperydolem (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 haloperydolem.

W trwającym 26 tygodni kontrolowanym badaniu z użyciem placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, że leczenie aripiprazolem powoduje wyraźniejsze 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. Obserwacje te potwierdzono np. w trwającym 26 tygodni badaniu z kontrolą olanzapiny i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w wielu krajach, w którym udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwotnym celem była ocena przyrostu masy ciała. W istotnie mniejszej grupie pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu do otrzymujących olanzapinę, stwierdzono zwiększenie masy ciała o ≥7% w porównaniu do pomiaru początkowego (tzn. zwiększenie 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 do olanzapiny (n = 45 lub 33% pacjentów, których wyniki poddawano analizie).

Stężenie lipidów

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

Prolaktyna

Stężenia prolaktyny oceniano podczas wszystkich badań z zastosowaniem wszystkich dawek arypiprazolu (n = 28 242). Częstość występowania hiperprolaktynemii lub zwiększenia stężenia prolaktyny w surowicy u pacjentów leczonych arypiprazolem (0,3%) była podobna do częstości występowania hiperprolaktynemii w grupie otrzymującej placebo (0,2%). U pacjentów otrzymujących arypiprazol mediana czasu do wystąpienia objawu wynosiła 42 dni, a mediana czasu trwania wynosiła 34 dni.

Częstość występowania hiperprolaktynemii lub zmniejszenia stężenia prolaktyny w surowicy u pacjentów leczonych arypiprazolem wynosiła 0,4%, w porównaniu do 0,02% w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów otrzymujących arypiprazol mediana czasu do wystąpienia objawu wynosiła 30 dni, a mediana czasu trwania wynosiła 194 dni.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego 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 szybką zmianą fazy 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 litem lub haloperydołem. 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, którzy częściowo nie reagowali 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, z obserwacją przedłużoną 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga Y-MRS oraz w skali oceny depresji Montgomery-Asberg MADRS całkowita liczba punktów ≤ 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 aripiprazolem wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego punktu końcowego, 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 z zastosowaniem aripiprazolu w skojarzeniu ze stosowanym wcześniej stabilizatorem nastroju. Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z aripiprazolem lub placebo w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: aripiprazol + lit; aripiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku terapii skojarzonej były następujące: 16% dla grupy stosującej aripiprazol + lit i 18% dla grupy aripiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% dla grupy placebo + lit i 19% dla grupy placebo + walproinian.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży

Wyniki trwającego 6 tygodni badania z kontrolą placebo, z udziałem 302 nastoletnich pacjentów ze schizofrenią (13-17 lat), u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że aripiprazol, w porównaniu do placebo, powoduje statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych. W analizie podgrupy nastoletnich pacjentów w wieku od 15 do 17 lat, stanowiącej 74% całkowitej włączonej populacji, w czasie trwania 26-tygodniowego badania prowadzonego na zasadzie próby otwartej obserwowano utrzymywanie się działania.

W trwającym 60-89 tygodni, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą z udziałem nastoletnich pacjentów (n = 146; w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w liczbie nawrotów objawów psychotycznych między grupą otrzymującą aripiprazol (19,39%) i grupą otrzymującą placebo (37,50%). Oszacowany punktowo współczynnik ryzyka (HR) wyniósł 0,461 (95% przedział ufności, 0,242-0,879) w całej populacji. W analizie podgrup, oszacowany punktowo współczynnik HR wyniósł 0,495 dla pacjentów w wieku między 13 i 14 lat w porównaniu z 0,454 dla pacjentów w wieku między 15 i 17 lat. Oszacowanie wartości HR dla grupy młodszej (13-14 lat) było jednak mało precyzyjne, odzwierciedlając mniejszą liczebność tej grupy (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), a przedział ufności dla tej estymacji (między 0,151 i 1,628) nie pozwolił stwierdzić występowania działania terapeutycznego. Z kolei 95% przedział ufności dla HR w podgrupie starszych pacjentów (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) mieścił się w przedziale między 0,242 i 0,879, a więc u pacjentów starszych można było stwierdzić działanie lecznicze.

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u dzieci i młodzieży

Aripiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym udział wzięło 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 wyjściowo mieli wynik ≥ 20 w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD.

Aripiprazol 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 działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia, wśród 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 wyniósł 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 zastosowaniem placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (2-15 mg na dobę), a w drugim stałą dawkę (5, 10 lub 15 mg na dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniem otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki 2 mg na dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg na dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg na 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 Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Jednakże, nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował przyrost 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 arypiprazolem 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 arypiprazolu.

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

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

Skuteczność arypiprazolu badano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: 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 na dobę do 20 mg na 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 arypiprazol 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 arypiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n=32, placebo: n=29) oceniano również w przypadku podawania zmiennych dawek od 2 mg na dobę do 20 mg na dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg w trwającym 10 tygodni, randomizowanym badaniu w Korei Południowej, y podwójnie ślepa próba, kontrolowanym placebo. Pacjenci w wieku 6-18 lat uzyskali średni wynik 29 na skali TTS-YGTSS w pomiarze początkowym. Pacjenci otrzymujący arypiprazol 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 arypiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego arypiprazol 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

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

Dystrybucja

Arypiprazol jest dystrybuowany w całym organizmie, pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 l/kg, co wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. W stężeniach terapeutycznych arypiprazol 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 N-dealkilacja 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 [¹⁴C], 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.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka arypiprazolu i dehydroarypiprazolu u dzieci w wieku 10 do 17 lat była podobna do farmakokinetyki 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 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 badania farmakokinetyczne nie wykazały 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 wpływała istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 pacjentów 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, na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie wykazały toksyczności, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój człowieka po podaniu wielokrotnym

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie po podaniu dawek lub przy stopniu narażenia wyraźnie przekraczającym maksymalne dawki co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone lub nie znaczenia dla zastosowania klinicznego. Obserwacje te obejmują: zależny od dawki toksyczny wpływ na nadnercza (gromadzenie barwnika lipofuscyny i (lub) obumieranie komórek mięsaszowych) stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach podawania arypiprazolu w dawce od 20 do 60 mg/kg mc. na 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 raków nadnerczy u samic szczurów otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Największa ekspozycja nie powodująca 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 sprzężonych związków siarczanowych hydroksymetabolitów arypiprazolu w żółci małp, 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 wyższa niż wartość występująca u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub 16 do 81 razy wyższa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej na podstawie przeliczenia mg/m² 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 małp 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 oraz brak jest 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 ciężarne samice obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna typ 101
Celuloza mikrokrystaliczna typ 102
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister

3 lata

Butelka

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister:

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

Butelka:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci oraz z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Butelka z HDPE z zamknięciem z PE. Butelka zawiera szczelnie zamknięty pojemnik z żelem krzemionkowym pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań:

Blister: 14, 28, 30, 56 i 98 tabletek.

Butelki mogą zawierać pochłaniacz wilgoci: 100 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

Accord Healthcare Polska Sp. zo.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: 22665
15 mg: 22666

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.08.2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

12.05.2020