

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aripiprazole NeuroPharma, 5 mg, tabletki  
Aripiprazole NeuroPharma, 10 mg, tabletki  
Aripiprazole NeuroPharma, 15 mg, tabletki  
Aripiprazole NeuroPharma, 30 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Aripiprazole NeuroPharma, 5 mg:*  
Każda tabletki zawiera 5 mg aripiprazolu.

*Aripiprazole NeuroPharma, 10 mg:*  
Każda tabletki zawiera 10 mg aripiprazolu.

*Aripiprazole NeuroPharma, 15 mg:*  
Każda tabletki zawiera 15 mg aripiprazolu.

*Aripiprazole NeuroPharma, 30 mg:*  
Każda tabletki zawiera 30 mg aripiprazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki 5 mg zawiera 45,15 mg laktozy jednowodnej i 0,50 mg aspartamatu (E 951)  
Każda tabletki 10 mg zawiera 90,30 mg laktozy jednowodnej i 1,00 mg aspartamatu (E 951)  
Każda tabletki 15 mg zawiera 135,45 mg laktozy jednowodnej i 1,50 mg aspartamatu (E 951)  
Każda tabletki 30 mg zawiera 270,89 mg laktozy jednowodnej i 3,00 mg aspartamatu (E 951)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

*Aripiprazole NeuroPharma 5 mg:* prostokątne, obustronnie wypukłe, niebieskie tabletki, gładkie po obu stronach, o wymiarach 7,6 mm x 4,3 mm ± 0,1 mm.

*Aripiprazole NeuroPharma 10 mg:* prostokątne, obustronnie wypukłe, różowe tabletki, gładkie po obu stronach, o wymiarach 9,3 mm x 5,2 mm ± 0,1 mm.

*Aripiprazole NeuroPharma 15 mg:* okrągłe, płaskie, żółte tabletki, gładkie po obu stronach, o średnicy 9,0 mm ± 0,1 mm.

*Aripiprazole NeuroPharma 30 mg:* okrągłe, płaskie, różowe tabletki, gładkie po obu stronach, o średnicy 10,0 mm ± 0,1 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Aripiprazole NeuroPharma jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

Aripiprazole NeuroPharma 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, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem (patrz punkt 5.1).

Aripiprazole NeuroPharma 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 produktu Aripiprazole NeuroPharma to 10 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 NeuroPharma jest skuteczny w dawkach od 10 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 to 15 mg produktu Aripiprazole NeuroPharma, podawane w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków, jako monoterapia (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 stosują aripiprazol w monoterapii, należy kontynuować leczenie stosując ustaloną dawkę. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego.

#### *Dzieci i młodzież*

*Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszych:* zalecana dawka produktu Aripiprazole NeuroPharma, to 10 mg na dobę, podawane w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując Aripiprazole NeuroPharma 1mg/ml w postaci roztworu doustnego) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadku konieczności zwiększenia dawki, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1).

Aripiprazole NeuroPharma jest skuteczny w przedziale dawek 10 do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności przy zastosowaniu dawek większych niż 10 mg na dobę, chociaż niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek.

Aripiprazole NeuroPharma 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 produktu Aripiprazole NeuroPharma to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując Aripiprazole NeuroPharma 1mg/ml w postaci roztworu doustnego) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Czas trwania leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy, konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może być dłuższy niż 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobową wynoszącą 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, włączając objawy związane z zespołem pozapiramidowym (ang. 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 powodu produkt Aripiprazole NeuroPharma 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 produktu leczniczego Aripiprazole NeuroPharma u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

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

#### Szczególne populacje

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób z zaburzeniami czynności 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. Niemniej 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 ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Osoby starsze*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Aripiprazole NeuroPharma w leczeniu schizofrenii lub w epizodach maniакаlnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I nie została zbadana 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 okoliczności kliniczne (patrz punkt 4.4).

##### *Płeć*

Nie ma konieczności modyfikacji dawek leku w zależności od płci (patrz punkt 5.2).

##### *Palacze tytoniu*

Biorąc pod uwagę metabolizm aripiprazolu nie ma konieczności modyfikacji dawek u palaczy (patrz punkt 4.5).

##### *Dostosowanie dawki z powodu interakcji*

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania środka 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 równoczesnego podawania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, dawkę aripiprazolu należy ponownie zmniejszyć do zalecanej (patrz punkt 4.5).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Aripiprazole NeuroPharma jest przeznaczony do stosowania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

#### Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

Występowanie zachowań samobójczych jest związane z chorobami psychicznymi oraz 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 chorobami sercowo-naczyniowymi (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna w wywiadzie, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgu, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym postępującego lub złośliwego. Po zastosowaniu przeciwpsychotycznych produktów leczniczych 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 aripiprazolu częstość występowania wydłużenia odstępu QT była porównywalna ze stwierdzoną 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, w trakcie leczenia aripiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez wymagające interwencji. Jeśli objawy przedmiotowe lub 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 aripiprazol wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz wprowadzenie ścisłej kontroli klinicznej.

#### Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ang. 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, 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 wszystkimi lekami 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 z grupą otrzymującą 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 chorobami infekcyjnymi (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, 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 aripiprazolem zgłaszało działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego, w porównaniu do 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była 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 psychozami związanymi z demencją.

### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką, z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynnikiem 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) lub 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, włącznie z 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 wystąpienia cukrzyca powinni być regularnie monitorowani pod względem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

### Nadwrażliwość

Po zastosowaniu aripiprazolu, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości z 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 leku do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących aripiprazol. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczolak 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

Z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu, wiąże się spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc.

#### Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

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).

#### 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 senność, 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. pacjenci w podeszłym wieku oraz osłabieni) ( patrz. pkt 4.2).

#### Laktoza

Tabletki leku Aripiprazole NeuroPharma zawierają laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

#### Aspartam (E951)

Tabletki leku Aripiprazole NeuroPharma zawierają aspartam, źródło fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

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

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny  $\alpha_1$ , arypiprazol może nasilać działanie niektórych leków przeciwnadciśnieniowych.

Ze względu na pierwotne działanie arypiprazolu na OUN, należy zachować ostrożność, jeśli arypiprazol jest podawany 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  $H_2$  - 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 silne 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% odpowiednio. W przypadku 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 silne 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%, 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, zakładane 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 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 z arypiprazolem słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu lub słabych inhibitorów (np. escytalopramu) CYP2D6, 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, średnie geometryczne  $C_{max}$  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.

Dlatego dawkę arypiprazolu należy podwoić, gdy podaje się go jednocześnie z karbamazepiną. Można się spodziewać, że jednoczesne podawanie arypiprazolu i innych silnych induktorów CYP3A4 (takie

jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) mogą 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 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 arypiprazol, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe dla tego stanu mogą wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania innych serotoninergicznych produktów leczniczych, takich jak SSRI/SNRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny/inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) lub produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają stężenia arypiprazolu (patrz punkt 4.8).

#### 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 deksstrometofan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (deksstrometofan). 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 lub lamotryginy.

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

#### Ciąża

Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Notowano 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 lek nie może być stosowany w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Niemowlęta 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 odstawienne, 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 niemowlęta powinny być uważnie monitorowane. (patrz punkt 4.8)

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

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



Aryiprazol 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 notowanymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych placebo badaniach są akatyzya i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aryiprazolem podawanym doustnie.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Wszystkie działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości; bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznanne (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można ustalić częstości występowania objawów niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leku, ponieważ pochodzą ze spontanicznych raportów. W konsekwencji częstość objawów niepożądanych jest kwalifikowana jako „nieznane”.

	Często	Niezbyt często	Nieznane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne ( np.: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczyńioruchowy włącznie z obrzmieniem języka, obrzękiem języka, obrzękiem twarzy, świąd lub pokrzywka
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia	Śpiączka cukrzycowa Kwasica cukrzycowa Hiperglikemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hyponatremia Anoreksja Spadek wagi Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna Niepokój Niespokojność	Depresja Hiperseksualność	Próby samobójcze, myśli samobójcze, dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczny hazard Zaburzenia kontroli impulsów

			<p>Obżarstwo</p> <p>Kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy</p> <p>Poriomania</p> <p>Agresja</p> <p>Pobudzenie</p> <p>Nerwowość</p>
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Akazyja</p> <p>Zaburzenia pozapiramidowe</p> <p>Drżenia</p> <p>Ból głowy</p> <p>Ospałość</p> <p>Senność</p> <p>Zawroty głowy</p>	<p>Późne dyskinezy</p> <p>Dystonia</p>	<p>Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)</p> <p>Drgawki typu grand mal</p> <p>Zespół serotoninowy</p> <p>Zaburzenia mowy</p>
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Podwójne widzenie	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
Zaburzenia serca		Tachykardia	<p>Nagła nieoczekiwana śmierć</p> <p>Wydłużenie odstępu QT</p> <p>Torsades de point</p> <p>Komorowe zaburzenia rytmu</p> <p>Zatrzymanie krążenia</p> <p>Bradykardia</p>
Zaburzenia naczyniowe		Hipotensja ortostatyczna	<p>Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)</p> <p>Nadciśnienie</p> <p>Omdlenie</p>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	<p>Zachyłstowe zapalenie płuc</p> <p>Skurcz krtani</p> <p>Skurcz gardła</p>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p>Zaparcia</p> <p>Niestrawność</p> <p>Nudności</p> <p>Nadmierne wydzielanie śliny</p> <p>Wymioty</p>		<p>Zapalenie trzustki</p> <p>Biegunka</p> <p>Utrudnione połykanie</p> <p>Dyskomfort w jamie brzusznej</p> <p>Dolegliwości żołądkowe</p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			<p>Niewydolność wątroby</p> <p>Zapalenie wątroby</p> <p>Żółtaczka</p> <p>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT)</p> <p>Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)</p>

			Zwiększenie gamma glutamylotransferazy (GGT) Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Nadwrażliwość na światło Łysienie Nadpotliwość
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Ból mięśniowy Sztywność
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg, okres okołoporodowy			Noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury ( np.: hypotermia, 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 (ang. EPS)*

*Schizofrenia:* w długookresowym 52-tygodniowym, kontrolowanym badaniu, u pacjentów leczonych aripiprazolem ogólnie rzadziej występowały EPS (25.8 %), w tym parkinsonizm, akatyzja, 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I:* w 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 23.5% pacjentów leczonych aripiprazolem

i 53.3 % u pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 26.6 % pacjentów leczonych arypiprazolem i 17.6% u pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu w leczeniu podtrzymującym przypadki EPS wystąpiły u 18.2% pacjentów leczonych arypiprazolem i 15.7 % u pacjentów otrzymujących placebo.

#### *Akatyzja*

W kontrolowanych placebo badaniach przypadki akatyzji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występowały u 12.1 % pacjentów leczonych arypiprazolem i u 3.2 % pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią przypadki akatyzji występowały u 6.2% pacjentów w grupie arypiprazolu 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 pojawić się po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i w większym natężeniu podczas stosowania silniejszych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych pierwszej generacji, w większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

#### *Prolaktyna*

W badaniach klinicznych arypiprazolu dotyczących zatwierdzonych wskazań i wprowadzonych do obrotu zaobserwowano wzrost i spadek stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych (część 5.1)

#### *Parametry laboratoryjne*

Porównania pomiędzy arypiprazolem 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 (patrz punkt 5.1). Obserwowano zazwyczaj przejściowe i bezobjawowe podwyższenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej) u 3.5 % pacjentów leczonych arypiprazolem, 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 arypiprazol, niż u dorosłych otrzymujących arypiprazol (i częściej niż placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ), oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne były 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.

Długoterminowy profil bezpieczeństwa, z kontrolowaną podwójnie ślepą próbą placebo był także podobny z wyjątkiem następujących reakcji, które zostały zgłoszone częściej niż u dzieci otrzymujących placebo: spadek masy ciała, zwiększenie insuliny we krwi, arytmia i leukopenia były obserwowane często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

W zebranej populacji nastolatków (13-17 lat) chorych na schizofrenię, leczonych do 2 lat, przypadki niskiego 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 arypiprazolu od 5 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 wśród młodzieży ( 13- 17 lat) u pacjentów dwubiegunowych i chorych na schizofrenię leczonych aripiprazolem, częstość występowania niskiego stężenia poziomu prolaktyny w surowicy wynosiła u kobiet (< 3 ng/ml) i mężczyzn (< 2 ng/ml) co stanowiło odpowiednio 37.0% i 59.4 % .

#### Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszych

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%), akatyzyja (16.0%) i zmęczenie (11.8%) były 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 były 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 akatyzyja (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 zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, niż u do pacjentów ze schizofrenią.

W populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (10-17 lat), leczonych do 30 tygodni, przypadki niskiego 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 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 stałe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](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 produktu do obrotu przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu stwierdzono u dorosłych pacjentów w 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

W przypadku przedawkowania leku 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 pacjenta ścisłą kontrolą 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 informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania aripiprazolu, to jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, by hemodializy były użyteczne 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego  $D_2$  i serotoninowego  $5HT_{1a}$  oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego  $5HT_{2a}$ . 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  $D_2$  i  $D_3$ , serotoninowych  $5HT_{1a}$  i  $5HT_{2a}$  oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_4$ , serotoninowych  $5HT_{2c}$  i  $5HT_7$ , a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych  $H_1$ . 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 do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego  $^{11}C$ , ligandu receptora  $D_2/D_3$ , 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) z kontrolą 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 psychotycznych 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, w ciągu 52 tygodni, był podobny w obu grupach (arypiprazol 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 badaniu kontrolowanym, z użyciem placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, w wyniku leczenia aripiprazolem większy spadek częstości nawrotów - 34% w grupie leczonych aripiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo.

#### *Przyrost masy ciała*

Wyniki badań klinicznych wskazują, że aripiprazol nie powoduje klinicznie istotnego przyrostu masy ciała. W trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwotnym punktem końcowym była ocena przyrostu masy ciała. Znacząco mniej pacjentów wykazało zwiększenie 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 było to  $n = 18$  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, triglicerydów, cholesterolu HDL i cholesterolu LDL.

#### *Prolaktyna*

Poziom prolaktyny był oceniany w badaniach dla wszystkich dawek aripiprazolu ( $n = 28,242$ ). Częstość występowania hiperprolaktynemii lub zwiększenie prolaktyny w surowicy u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 0.3% i była podobna jak w grupie z placebo (0.2%). Dla pacjentów otrzymujących aripiprazol mediana czasu wystąpienia wynosiła 42 dni i mediana czasu trwania 34 dni. Częstość występowania hipoprolaktynemii lub zmniejszenia poziomu prolaktyny w surowicy u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 0.4% w porównaniu z pacjentami leczonymi otrzymującymi placebo (0.02%). Dla pacjentów otrzymujących aripiprazol mediana czasu wystąpienia wynosiła 30 dni i 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, aripiprazol 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 (przebieg typu rapid-cycling) lub bez szybkiej zmiany fazy.

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, aripiprazol 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, aripiprazol 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 aripiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit, lub haloperydol.

W 26-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, które przedłużono o 74 tygodnie, u pacjentów z objawami maniakalnymi, którzy osiągnęli remisję w trakcie stosowania aripiprazolu w czasie fazy stabilizacji przed randomizacją, aripiprazol 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.

### Populacja dzieci i młodzieży

#### *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 aripiprazol 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 trwającym 60 – 89 tygodni, randomizowanym, z podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym UW grupie młodzieży (n = 146 w wieku 13-17 lat) chorych na schizofrenię, wystąpiła statystycznie znacząca różnica w szybkości nawrotów objawów psychotycznych pomiędzy grupą leczoną aripirazolem (19.39%) i grupą placebo (37.50%). Estymacja punktowa współczynnika ryzyka (HR) wynosiła 0.461 (95% przedział ufności, 0.242 -0.879) w całej populacji. W obu analizowanych podgrupach estymacja punktowa współczynnika ryzyka wynosiła 0.495 dla pacjentów w 13 -14 roku życia w porównaniu do 0.454 dla pacjentów w 15- 17 roku życia. Natomiast estymacja współczynnika ryzyka dla młodszych pacjentów (13- 14 lat) nie była sprecyzowana, odzwierciedlając mniejszą liczbę pacjentów w tej grupie (aripiprazol, n = 29, placebo, n = 12) i przedział ufności dla tej estymacji (zakres od 0.151 do 1.628) nie pozwolił na wyciągnięcie wniosków dotyczących obecności efektu terapeutycznego. Jednak 95 % przedział ufności dla współczynnika ryzyka w podgrupie starszych pacjentów (aripiprazol, n = 69, placebo, n = 36) wynosił 0.242 do 0.879 i tym samym efekt terapeutyczny mógł zostać stwierdzony w tej grupie wiekowej.

#### *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  $\geq 20$  w skali manii według Younga (Y-MRS) jako wartość wyjściową. 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 zdarzeń 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 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 aripiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach z użyciem 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. Aripiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości z 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 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 na dobę), pacjenci z trwałą odpowiedzią albo kontynuowali leczenie aripiprazolem bądź też 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 drżeniem odpowiadającym za 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 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 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) i w porównaniu do poprawy odnotowanej u pacjentów otrzymujących placebo 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 na dobę do 20 mg na 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 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 produktu leczniczego Aripiprazole NeuroPharma 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

Arypiprazol jest szeroko 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 [<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 w wieku 10 do 17 lat była podobna do farmakokinetyki u dorosłych, po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *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 leku u pacjentów ze schizofrenią.

#### *Palenie*

Populacyjne badanie farmakokinetyczne nie wykazały żadnych istotnych klinicznie skutków palenia na farmakokinetykę arypiprazolu.

#### *Rasa*

Populacyjne badanie farmakologiczne nie wykazały żadnych różnic związanych z rasą w farmakokinetyce arypiprazolu.

#### *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, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie po podaniu dawek lub przy stopniu narażenia wyraźnie przekraczającym 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 mięsaszowych) stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach podawania arypiprazolu w dawce od 20 do 60 mg/kg m.c. 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 raków nadnerczy, a także skojarzonej częstości występowania gruczolaków lub raków nadnerczy u samic szczurów otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg m.c. 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 siarczanowych sprzężonych związków hydroksylowanych metabolitów 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/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 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 działań niepożądanych 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 po podawaniu dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aripiprazole NeuroPharma 5 mg zawiera:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Aspartam (E 951)

Magnezu stearynian

Indygotyna (E 132), lak

Aromat waniliowy( zawiera gumę arabską i maltodekstrynę)

Aripiprazole NeuroPharma 10 mg i 30 mg zawiera:

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Aspartam (E 951)  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Aromat waniliowy( zawiera gumę arabską i maltodekstrynę)

Aripiprazole NeuroPharma 15 mg zawiera:

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Aspartam (E 951)  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Aromat waniliowy ( zawiera gumę arabską i maltodekstrynę)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, pakowane w pudełka tekturowe zawierające 7, 14, 28, 49, 56 lub 98 tabletek.

Blistry jednostkowe OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, pakowane w pudełka tekturowe zawierające 7, 14, 28, 49, 56 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld  
Niemcy  
Tel. 02173 / 1060 - 0  
Fax 02173 / 1060 - 333

**8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23578- 23581

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

2016.11.30

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

25.05.2019