

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aripiprazole STADA, 1 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 1 mg aripiprazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml zawiera 80 mg glikolu propylenowego (E1520), 0,17 mg sodu i 1 mg sodu benzoesu (E211).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty bezbarwny płyn o specyficznym zapachu winogron.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Aripiprazole STADA jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia 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 STADA 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 leczniczego Aripiprazole STADA to 10 lub 15 mg na dobę (tzn. 10 lub 15 ml roztworu na dobę) z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę, podawana raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. Opakowanie zawiera skalibrowaną miarkę i skalibrowaną strzykawkę o pojemności 5 ml.

Aripiprazol jest skuteczny w dawkach od 10 do 30 mg na dobę (tzn. 10 do 30 ml roztworu na dobę). Nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobowo 15 mg, jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobowo nie może być większa niż 30 mg.

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I: zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Aripiprazole STADA to 15 mg podawana raz na dobę, niezależnie od posiłków jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobową 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 lub w terapii skojarzonej, należy kontynuować leczenie stosując ustaloną dawkę.

Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie oceny stanu klinicznego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: zalecana dawka aripiprazolu to 10 mg na dobę podawana raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując Aripiprazole STADA 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. Jeśli to właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg (patrz punkt 5.1).

Aripiprazol jest skuteczny w dawkach od 10 do 30 mg na dobę. Nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobową 10 mg, jednak u niektórych pacjentów większa dawka może być korzystna.

Nie zaleca się stosowania aripiprazolu 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 STADA to 10 mg na dobę, podawana raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując Aripiprazole STADA 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.

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy, konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może być dłuższy niż 12 tygodni. Nie wykazano zwiększonej skuteczności leczenia po zastosowaniu dawek większych niż 10 mg na dobę, a dawka dobową 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, w tym zdarzeń związanych z objawami pozapiramidowymi, senności, zmęczenia i wzrostu 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 doświadczenia zdarzeń niepożądanych związanych z aripiprazolem. Nie zaleca się stosowania aripiprazolu 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 aripiprazolu 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 aripiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

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. 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

U pacjentów z niewydolnością nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono skuteczności arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwala na to ocena kliniczna (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 arypiprazolu nie ma konieczności dostosowania dawki u osób palących (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć podczas jednoczesnego podawania substancji o silnym działaniu hamującym na cytochrom CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy z kolei zwiększyć dawkę arypiprazolu (patrz punkt 4.5).

Dawkę arypiprazolu należy zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4 dawkę arypiprazolu należy następnie zmniejszyć do zalecanej (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aripiprazole STADA przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Pacjentom, którym połknięcie tabletki arypiprazolu sprawia trudność, alternatywnie przepisywać można tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny (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 do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarską.

Skłonności samobójcze

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 arypiprazolem (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem. Wyniki badania epidemiologicznego wykazały, że u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym nie ma podwyższonego ryzyka samobójstwa po zastosowaniu arypiprazolu w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Dane dotyczące populacji dzieci i młodzieży są niewystarczające, aby ocenić to ryzyko u młodszych pacjentów

(w wieku poniżej 18 lat), jednak istnieją dowody, że dla atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym dla aripiprazolu ryzyko samobójstwa utrzymuje się po pierwszych 4 tygodniach leczenia.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą układu krążenia (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 leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). 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 produktem leczniczym aripiprazol i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych aripiprazolu częstość występowania wydłużenia odstępu QT była porównywalna ze stwierdzoną w grupie z placebo. Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.8).

Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, zgłaszano w trakcie leczenia aripiprazolem niezbyt częste przypadki dyskinez wymagające interwencji. Jeśli u pacjenta leczonego produktem leczniczym aripiprazol wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe późnych dyskinez, 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 badaniach klinicznych dzieci i młodzieży z zastosowaniem aripiprazolu obserwowano akatyżję oraz objawy choroby Parkinsona. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy aripiprazol wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz wprowadzenie ścisłej kontroli klinicznej.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych rzadko zgłaszano 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. Jednak obserwowano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli u pacjenta wystąpią wyżej wymienione objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z NMS lub wysoka gorączka niewyjaśnionego pochodzenia bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi przeciwpsychotycznymi substancjami czynnymi, w tym także aripiprazolem.

Drgawki

W badaniach klinicznych niezbyt często zgłaszano napady drgawek w czasie leczenia aripiprazolem. Dlatego należy zachować ostrożność stosując aripiprazol u pacjentów, u których w przeszłości

występowały napady drgawek lub u których występują stany kliniczne 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 lata; 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, nagły zgon) lub z zakażeniami (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane związane z krążeniem mózgowym

W tych samych badaniach zgłaszano u pacjentów działania niepożądane związane z krążeniem mózgowym (np. udar, przejściowe napady niedokrwienia) w tym zakończone zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres: 78-88 lat). Ogólnie w tych badaniach u 1,3% wszystkich pacjentów leczonych aripiprazolem zgłaszano działania niepożądane związane z krążeniem mózgowym w porównaniu do 0,6 % pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta jednak nie była istotna statystycznie. W jednym z tych badań z zastosowaniem ustalonego dawkowania, u pacjentów leczonych aripiprazolem wykazano jednak istotną zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (patrz punkt 4.8). Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu psychoz związanych z demencją.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, u niektórych pacjentów bardzo nasiloną, z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zakończoną zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z aripiprazolem nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) ani nieprawidłowych wartości w badaniach laboratoryjnych w oznaczeniu stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia produktem leczniczym Aripiprazole Stada i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjentów leczonych jakimkolwiek lekiem przeciwpsychotycznym, w tym aripiprazolem, należy obserwować czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie). Pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzyca należy regularnie monitorować pod względem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość

Tak jak w przypadku innych leków, po zastosowaniu aripiprazolu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości z objawami alergii (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 czynności 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 maniakalnym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wykazano, że stosowanie arypiprazolu wiąże się ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. U młodzieży z epizodem maniakalnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej należy kontrolować przyrost masy ciała. W przypadku klinicznie istotnego przyrostu masy ciała należy rozważyć obniżenie dawki leku (patrz punkt 4.8).

Dysfagia

Z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym arypiprazolu, wiąże się spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji. Arypiprazol i inne substancje czynne o działaniu przeciwpsychotycznym należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

Podczas przyjmowania arypiprazolu 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 produkt leczniczy 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 arypiprazolem. 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 produktu leczniczego. Zaburzenia kontroli impulsów mogą zaszkodzić pacjentowi lub innym, jeśli nie zostaną rozpoznane. Lekarz rozważy zmianę dawki lub odstawienie produktu leczniczego, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy podczas przyjmowania arypiprazolu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci ze współistniejącym ADHD

Pomimo częstego współwystępowania zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD), dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania produktu leczniczego arypiprazol i preparatów pobudzających, dlatego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Upadki:

Arypiprazol 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. u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych, patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny alfa-1, arypiprazol może nasilać działanie niektórych leków przeciwnadciśnieniowych.

Ponieważ arypiprazol wpływa głównie na OUN należy zachować ostrożność, jeśli arypiprazol jest przyjmowany jednocześnie z alkoholem lub z innymi lekami działającymi na OUN, wywołującymi zbliżone działania niepożądane, takie jak sedacja (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność, jeśli arypiprazol stosuje się jednocześnie z lekami, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.

Możliwy wpływ innych leków na arypiprazol

Famotydyna, antagonist receptorów H₂, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania arypiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

Arypiprazol jest metabolizowany z udziałem wielu szlaków metabolicznych, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, a więc nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób palących tytoń.

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 oraz C_{max} dehydroarypiprazolu, czynnego metabolitu, były zmniejszone odpowiednio o 32% i 47%.

Podczas jednoczesnego podawania chinidyny, przepisaną dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne silne inhibitory grupy enzymów CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą wykazywać podobne działanie i dlatego należy również zmniejszyć dawkę produktu leczniczego.

Ketokonazol i inne inhibitory CYP3A4

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa AUC i C_{max} arypiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, a AUC oraz C_{max} dehydroarypiprazolu odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o obniżonej aktywności CYP2D6 podczas jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 stężenia arypiprazolu w osoczu mogą być większe w porównaniu do osób o podwyższonej aktywności CYP2D6. Jeśli ketokonazol albo inny silny inhibitor CYP3A4 stosuje się jednocześnie z produktem leczniczym arypiprazol, spodziewane korzyści powinny być większe od ryzyka dla pacjenta. Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu z produktem leczniczym arypiprazol, przepisaną dawkę produktu leczniczego arypiprazol należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itraconazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą wykazywać podobne działanie i dlatego należy również zmniejszyć dawkę produktu leczniczego.

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

Jeśli słabe inhibitory CYP3A4 (np. diltiazem lub escytalopram) lub CYP2D6 stosuje się jednocześnie z produktem leczniczym arypiprazol, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu.

Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4, 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 po jednoczesnym podaniu karbamazepiny średnia geometryczna C_{max} i AUC dehydroarypiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 69% i 71% w porównaniu do ich wartości podczas leczenia arypiprazolem w monoterapii.

Należy zastosować podwójną dawkę produktu leczniczego arypiprazol, jeśli stosuje się go jednocześnie z karbamazepiną. Można spodziewać się, że inne silne induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutylna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) mogą działać podobnie i dlatego należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego. Po zakończeniu podawania silnego induktora CYP3A4 należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego arypiprazol do dawki zalecanej.

Walproinian i lit

Skojarzone stosowanie walproinianu lub litu z aripiprazolem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia aripiprazolu.

Zespół serotoninowy

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

Możliwy wpływ produktu leczniczego aripiprazol na inne leki

W czasie badań klinicznych, aripiprazol w dawkach od 10 do 30 mg na dobę nie wywierał istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik deksztrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (dekstremetorfan). Ponadto w badaniach *in vitro*, aripiprazol i dehydroaripiprazol nie zmieniały metabolizmu 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). Należy poradzić pacjentkom, aby poinformowały lekarza, jeśli w trakcie leczenia aripiprazolem zajądą w ciążę lub planują zajście w ciążę. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań na zwierzętach, nie należy stosować tego leku w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym aripiprazolu) w trzecim trymestrze ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy z odstawienia, które po porodzie mogą różnić się stopniem nasilenia oraz czasem trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane ze ssaniem. W związku z tym noworodki należy uważnie monitorować.

Karmienie piersią

Aripiprazol przenika do mleka kobiet karmiących. Należy poradzić pacjentce, aby nie karmiła piersią podczas przyjmowania aripiprazolu.

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

Tak jak podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych pacjent powinien zachować szczególną ostrożność podczas obsługiwanie maszyn, w tym pojazdów, do czasu, kiedy upewni się, że aripiprazol nie działa na niego niekorzystnie. U niektórych dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I częstość występowania senności oraz zmęczenia jest większa

(patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wszystkie działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstotliwości: 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 ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najłżejszych.

Nie można ustalić częstości występowania reakcji niepożądanych zgłaszanych w okresie stosowania leku po dopuszczeniu go do obrotu, ponieważ dane te pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych. W związku z tym częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych określono jako „nieznana”.

	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy w tym opuchnięcie języka, obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywka)
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia	Hiperosmotyczna śpiączka cukrzycowa Kwasica ketonowa w przebiegu cukrzycy Hiperglikemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia Anoreksja Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaś Lęk Niepokój, zwł. ruchowy	Depresja Nadmierny popęd płciowy	Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczne uzależnienie od hazardu

	Często	Niezbyt często	Nieznana
			<p>Agresja</p> <p>Pobudzenie</p> <p>Nerwowość</p>
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Akatyzyja</p> <p>Zaburzenia pozapiramidowe</p> <p>Drżenie</p> <p>Bóle głowy</p> <p>Sedacja</p> <p>Senność</p> <p>Zawroty głowy</p>	<p>Późne dyskinezy</p> <p>Dystonia</p>	<p>Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)</p> <p>Drgawki typu grand mal</p> <p>Zespół serotoninowy</p> <p>Zaburzenia mowy</p>
Zaburzenia oka	<p>Niewyraźne widzenie</p>	<p>Podwójne widzenie</p>	<p>Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych</p>
Zaburzenia kardiologiczne		<p>Tachykardia</p>	<p>Nagła niewyjaśniona śmierć</p> <p>Częstoskurcz komorowy (<i>torsades de pointes</i>)</p> <p>Wydłużenie odstępu QT</p> <p>Komorowe zaburzenia rytmu serca</p> <p>Zatrzymanie akcji serca</p> <p>Bradykardia</p>
Zaburzenia naczyniowe		<p>Niedociśnienie ortostatyczne</p>	<p>Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich)</p> <p>Nadciśnienie tętnicze</p> <p>Omdlenie</p>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		<p>Czkawka</p>	<p>Zachłystowe zapalenie płuc</p> <p>Skurcz krtani</p> <p>Skurcz ustnej części 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>Dysfagia</p> <p>Biegunka</p> <p>Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej</p> <p>Dyskomfort w obrębie żołądka</p>

	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			<p>Niewydolność wątroby</p> <p>Zapalenie wątroby</p> <p>Żółtaczka</p> <p>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)</p> <p>Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)</p> <p>Zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy (GGTP)</p> <p>Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej</p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			<p>Wysypka</p> <p>Reakcje nadwrażliwości na światło</p> <p>Łysienie</p> <p>Nadmierna potliwość</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			<p>Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)</p> <p>Ból mięśni</p> <p>Sztywność</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			<p>Nietrzymanie moczu</p> <p>Zatrzymanie moczu</p>
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:			<p>Noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)</p>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			<p>Priapizm</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		<p>Zaburzenia regulacji temperatury ciała (np. hipotermia, gorączka)</p> <p>Ból w klatce piersiowej</p> <p>Obrzęk obwodowy</p>
Badania diagnostyczne			<p>Zwiększenie stężenia glukozy we krwi</p> <p>Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikozylowanej</p> <p>Wahania stężenia glukozy we krwi</p> <p>Zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej</p>

Opis wybranych działań niepożądanych

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 haloperydołem (57,3%). W długookresowym 26-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, częstość EPS wynosiła 19% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 13,1% u pacjentów otrzymujących placebo. W innym długookresowym 26-tygodniowym kontrolowanym badaniu częstość EPS wynosiła 14,8% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,1% u 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 haloperydołem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 26,6% pacjentów leczonych aripiprazolem i 17,6% u pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu oceniającym leczenie podtrzymujące przypadki EPS stwierdzano u 18,2% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Akatyzyja

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

Dystonia

Działanie wynikające z grupy farmakoterapeutycznej - objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u podatnych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą skurcze mięśni szyi, czasami prowadzące aż do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Choć objawy te mogą pojawić się po zastosowaniu małych dawek, podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji o dużej mocy i większych dawkach objawy te występują częściej i są bardziej nasilone. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i u pacjentów z młodszymi grupami wiekowymi.

Prolaktyna

Podczas stosowania aripiprazolu w zarejestrowanych wskazaniach, w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do pomiarów początkowych (punkt 5.1).

Parametry laboratoryjne

Porównania pomiędzy aripiprazolem i placebo dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie istotne zmiany rutynowych parametrów laboratoryjnych i lipidowych (patrz punkt 5.1), nie wykazały klinicznie istotnych różnic. Zwiększenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej), zasadniczo przejściowe i bezobjawowe, obserwowano u 3,5% pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej

W krótkookresowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u młodzieży otrzymującej aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo):

senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe zgłaszano bardzo często ($\geq 1/10$), natomiast suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne zgłaszano często ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

Profil bezpieczeństwa ustalony na podstawie długoterminowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo również był podobny, z wyjątkiem poniższych reakcji, które zgłaszano częściej niż u pacjentów dzieci i młodzieży przyjmujących placebo: zmniejszenie masy ciała, wzrost stężenia insuliny we krwi, zaburzenia rytmu serca i leukopenię zgłaszano często ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

We wspólnej ocenie populacji młodzieży (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, leczonej przez okres do 2 lat, małe stężenie prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt (< 3 ng/ml) i u 48,3% chłopców (< 2 ng/ml). W grupie młodzieży (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki aripiprazolu od 5 do 30 mg przez okres maksymalnie do 72 miesięcy, małe stężenie prolaktyny w surowicy stwierdzono odpowiednio u 25,6 % dziewcząt (< 3 ng/ml) i u 45,0 % chłopców (< 2 ng/ml).

W dwóch długoterminowych badaniach z udziałem nastolatków (w wieku 13-17 lat) chorujących na schizofrenię i zaburzenie dwubiegunowe, leczonych aripiprazolem, małe stężenie prolaktyny w surowicy stwierdzono u 37,0 % dziewcząt (< 3 ng/ml) i u 59,4 % chłopców (< 2 ng/ml).

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 obserwowanego u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), akatyzię (16,0%) i zmęczenie (11,8%) zgłaszano bardzo często ($\geq 1/10$); natomiast ból w górnej części brzucha, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskinezę zgłaszano często ($\geq 1/100$, do $< 1/10$).

Następujące działania niepożądane były prawdopodobnie zależne od stosowanej dawki: zaburzenia pozapiramidowe (częstość występowania po zastosowaniu dawki 10 mg wynosiła 9,1%, po dawce 30 mg 28,8%, dla placebo 1,7%) i akatyzię (częstość występowania po zastosowaniu dawki 10 mg wynosiła 12,1%, po dawce 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 w porównaniu do pacjentów ze schizofrenią.

W populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (w wieku 10-17 lat), leczonych maksymalnie do 30 tygodni, małe stężenie prolaktyny w surowicy stwierdzono u 28,0% dziewcząt (< 3 ng/ml) i u 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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych produktu leczniczego jest istotne. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do 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

Fax: + 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 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

W razie przedawkowania stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz stosuje się również leczenie objawowe. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu wielu leków. Dlatego należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Jeżeli stwierdzono lub podejrzewa się przedawkowanie aripiprazolu należy pacjenta ściśle kontrolować i obserwować do czasu poprawy jego stanu klinicznego.

Aktywowany węgiel (50 g), podany w ciągu godziny po zastosowaniu aripiprazolu, zmniejsza C_{max} aripiprazolu o około 41%, a AUC o około 51%, co wskazuje na jego skuteczność w leczeniu przedawkowania.

Hemodializa

Mimo że brak jest informacji dotyczących wpływu hemodializy na leczenie przedawkowania aripiprazolu, to jednak jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym sposobem postępowania, 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 wynika z łącznego działania częściowo agonistycznego na receptor dopaminowy D_2 i serotoninowy $5-HT_{1A}$ oraz działania antagonistycznego na receptor serotoninowy $5-HT_{2A}$. Działanie antagonistyczne 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 oraz D_3 , serotoninowych $5-HT_{1A}$ i $5-HT_{2A}$ oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D_4 , serotoninowych $5-HT_{2C}$ i $5-HT_7$, a także receptorów adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H_1 . Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów

muskarzynowych. 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 ¹¹C, ligandu receptora D₂/D₃ w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Schizofrenia

Wyniki trzech krótkookresowych badań (4 do 6 tygodni) z kontrolą placebo, w których udział wzięło 1228 pacjentów 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 leczeniu podtrzymującym podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą odpowiedź na leczenie. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których uzyskano dobrą odpowiedź na aripiprazol w leczeniu podtrzymującym, 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 w skalach ocen stosowanych jako drugorzędowe punkty końcowe badania, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg, wskazują na istotną przewagę nad haloperydolem.

W trwającym 26 tygodni kontrolowanym placebo badaniu, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, w wyniku leczenia aripiprazolem, większe zmniejszenie częstości nawrotów, które pojawiły się u 34% pacjentów w grupie leczonych aripiprazolem i u 57% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Przyrost masy ciała:

Wyniki badań klinicznych wskazują, że aripiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała. Badanie z grupą kontrolną otrzymującą olanzapinę i zastosowaniem podwójnie ślepej próby trwało 26 tygodni, przeprowadzono je w wielu krajach, w którym udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była ocena przyrostu masy ciała. Znacząco mniej pacjentów wykazało zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% wobec pomiaru wyjściowego (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych aripiprazolem (n = 18 lub 13% pacjentów kwalifikujących się do oceny, 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 stężenia lipidów pochodzących z kontrolowanych placebo badań klinicznych u dorosłych, aripiprazol nie powodował klinicznie istotnych zmian stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu HDL i cholesterolu LDL.

- Cholesterol całkowity: częstość występowania zmiany stężenia od prawidłowego (<5,18 mmol/l) do wysokiego (≥6,22 mmol/l) wynosiła 2,5% dla aripiprazolu i 2,8% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,15 mmol/l (95% CI (przedział ufności): -0,182, -0,115) dla aripiprazolu i -0,11 mmol/l (95% CI: -0,148, -0,066) dla placebo.

- Triglicerydy na czczo: częstość występowania zmiany stężenia od prawidłowego (<1,69 mmol/l) do wysokiego (≥2,26 mmol/l) wynosiła 7,4% dla aripiprazolu i 7,0% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,11 mmol/l (95% CI: -0,182, -0,046) dla aripiprazolu i -0,07 mmol/l (95% CI: -0,148, 0,007) dla placebo.

- Cholesterol HDL: częstość występowania zmiany stężenia od prawidłowego (≥1,04 mmol/l) do niskiego (<1,04 mmol/l) wynosiła 11,4% dla aripiprazolu i 12,5% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,03 mmol/l (95% CI: -0,046, -0,017) dla aripiprazolu i -0,04 mmol/l (95% CI: -0,056, -0,022) dla placebo.

- Cholesterol LDL na czczo: częstość występowania zmiany stężenia od prawidłowego (<2,59 mmol/l) do wysokiego (≥4,14 mmol/l) wynosiła 0,6% dla aripiprazolu i 0,7% dla placebo, średnia zmiana w

stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,09 mmol/l (95% CI: -0,139, -0,047) dla arypiprazolu i -0,06 mmol/l (95% CI: -0,116, -0,012) dla placebo.

Prolaktyna

Stężenia prolaktyny oznaczano we wszystkich badaniach dla wszystkich dawek arypiprazolu (n = 28,242). Częstość występowania hiperprolaktynemii lub zwiększenia stężenia prolaktyny w surowicy u pacjentów leczonych arypiprazolem (0,3%) była podobna jak u pacjentów przyjmujących placebo (0,2%). U pacjentów przyjmujących arypiprazol mediana czasu do wystąpienia tego objawu wyniosła 42 dni, a mediana czasu trwania – 34 dni.

Częstość występowania hipoprolaktynemii, lub zmniejszenia stężenia prolaktyny w surowicy, u pacjentów leczonych arypiprazolem wyniosła 0,4% w porównaniu do 0,02% u pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów przyjmujących arypiprazol mediana czasu do wystąpienia tego objawu wyniosła 30 dni, a mediana czasu trwania – 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. W badaniach tych brali udział pacjenci z objawami lub bez objawów psychotycznych oraz pacjenci 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 i z grupą kontrolną otrzymującą inną substancję czynną, arypiprazol podawano w monoterapii, 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 uzyskano także po arypiprazolu kontrolę objawów maniakalnych u podobnej liczby pacjentów co po zastosowaniu litu lub haloperydolu.

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 tylko częściowo reagowali na monoterapię litem lub walproinianem przez 2 tygodnie po uzyskaniu terapeutycznych stężeń w surowicy, zastosowanie arypiprazolu jako dodatkowego leku okazało się bardziej skuteczne w zapobieganiu objawów maniakalnych niż zastosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

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

W 52-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą kontrolę objawów (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, skojarzenie z arypiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (współczynnik ryzyka 0,54), zmniejszając ryzyko o 46% i w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych, zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotom depresji. Skojarzenie z arypiprazolem

wykazało przewagę nad placebo w przypadku drugorzędowego punktu oceny, skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. CGI-BP) nasilenia choroby (mania).

W tym badaniu, pacjenci zostali przydzieleni przez badaczy do badania prowadzonego metodą próby otwartej, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia arypiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju.

Pacjenci po ustabilizowaniu byli następnie losowo przydzielani do badania z zastosowaniem podwójnej ślepej próby, albo do grupy kontynuującej przyjmowanie tego samego stabilizatora nastroju z arypiprazolem albo do grupy placebo. Podczas etapu randomizacji oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: arypiprazol + lit; arypiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Współczynniki Kaplana-Meiera dla oceny nawrotów jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w terapii skojarzonej były następujące: 16% dla grupy stosującej arypiprazol + lit i 18% dla grupy arypiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% dla grupy placebo + lit i 19% dla grupy placebo + walproinian.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży

Wyniki 6-tygodniowego badania z kontrolą placebo, z udziałem 302 nastoletnich pacjentów ze schizofrenią (w wieku 13-17 lat), u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol powoduje statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

W analizie podgrupy nastoletnich pacjentów w wieku od 15 do 17 lat, stanowiącej 74% całkowitej włączonej populacji, w czasie trwania 26-tygodniowego badania otwartego obserwowano utrzymywanie się tego działania.

W trwającym 60 do 89 tygodni randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo w grupie nastolatków (n = 146; wiek 13-17 lat) chorujących na schizofrenię stwierdzono statystycznie znamienne różnice częstości nawrotów objawów psychotycznych między grupą otrzymującą arypiprazol (19,39 %) a grupą przyjmującą placebo (37,50 %). Estymator punktowy współczynnika ryzyka (HR) wyniósł 0,461 (95% przedział ufności, 0,242-0,879) w całej populacji. W analizie podgrup estymator punktowy HR wyniósł 0,495 u pacjentów w wieku 13 do 14 lat, w porównaniu do 0,454 u pacjentów w wieku 15 do 17 lat. Niemniej oszacowanie HR dla młodszej grupy (13-14 lat) nie było precyzyjne, co odzwierciedla mniejszą liczebność tej grupy pacjentów (arypiprazol, n = 29; placebo, n = 12), a przedział ufności dla tego oszacowania (od 0,151 do 1,628) nie pozwolił na wyciągnięcie wniosków co do obecności efektu leczenia.

W przeciwieństwie do tego 95 % przedział ufności dla HR w starszej podgrupie (arypiprazol, n = 69; placebo, n = 36) wyniósł 0,242 do 0,879, zatem można stwierdzić efekt leczenia w grupie starszych pacjentów.

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

Arypiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 296 dzieci i młodzieży (w wieku 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, u 139 pacjentów zdiagnozowano ADHD jako chorobę współistniejącą.

Arypiprazol wykazał przewagę w porównaniu do placebo w odniesieniu do zmiany wartości całkowitego wyniku w skali Y-MRS uzyskanego w 4 oraz 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej. W dalszych analizach przewaga nad placebo była większa u pacjentów ze współistniejącym ADHD w porównaniu do pacjentów bez ADHD, u których nie zaobserwowano różnicy w stosunku do placebo. Nie określono wpływu na zapobieganie nawrotom.

Tabela 1: Średnia poprawa wartości wyjściowej wyniku w skali YMRS z uwzględnieniem współlistniejących zaburzeń psychicznych

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

^a n = 51 w Tygodniu 4.

^b n = 46 w Tygodniu 4.

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

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

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat arypiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach kontrolowanych 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 w jednym 52-tygodniowym badaniu otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od 2 mg na dobę, po tygodniu dawkę zwiększano do 5 mg/dobę, a następnie dawkę zwiększano w odstępach tygodniowych o 5 mg na dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów było w wieku poniżej 13 lat. Arypiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Jednak nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował przyrost masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długookresowego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania wynosił 52-tygodnie. W zbiorczym zestawieniu wyników badań, 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.

Dawkę podtrzymującą arypiprazolu badano także w długookresowym kontrolowanym placebo badaniu. Po 13-26 tygodniach etapu stabilizacji po zastosowaniu arypiprazolu (w dawkach 2-15 mg na dobę) pacjenci z ustaloną odpowiedzią na leczenie kontynuowali leczenie arypiprazolem lub też otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Współczynniki Kaplana-Meiera do oceny nawrotów objawów w tygodniu 16. były następujące: 35% w grupie stosującej arypiprazol oraz 52% w grupie

placebo; współczynnik ryzyka nawrotu w ciągu 16 tygodni (arypiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średni przyrost masy ciała podczas etapu stabilizacji (do 26 tygodni) po zastosowaniu arypiprazolu wynosił 3,2 kg, natomiast w drugim etapie badania (16 tygodni) obserwowano średni przyrost o 2,2 kg po zastosowaniu arypiprazolu w porównaniu do 0,6 kg dla placebo. Objawy pozapiramidowe zgłaszano głównie podczas etapu stabilizacji u 17% pacjentów, z drgawkami u 6,5% pacjentów.

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

Skuteczność arypiprazolu oceniano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n = 99, placebo: n = 44) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym i kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem stałej dawki ustalonej na podstawie masy ciała wynoszącej od 5 mg na dobę do 20 mg na dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg. Pacjenci w wieku 7 - 17 lat przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na skali do oceny tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca arypiprazol uzyskała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8 tygodniu leczenia, zmiana 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 u pacjentów otrzymujących placebo, u których zmiana wynosiła 7,09.

Skuteczność arypiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n = 32, placebo: n = 29) oceniano również po podaniu 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 przed rozpoczęciem badania uzyskali średni wynik 29 na skali TTS-YGTSS. Pacjenci otrzymujący arypiprazol uzyskali poprawę mierzoną zmianą wyniku o 14,97 na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 10 tygodniu w porównaniu do zmiany wyniku o 9,62 uzyskanego 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 jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Arypiprazol jest w znacznym stopniu dystrybuowany po organizmie, pozorną 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.

Biotransformacja

Arypiprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Proces ten przebiega trzema głównymi drogami: dehydrogenacji, hydroksylacji oraz N-dealkilacji. W badaniach *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 czynny metabolit, dehydroarypiprazol, stanowi około 40% AUC arypiprazolu w osoczu.

Eliminacja

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

Całkowity klirens arypiprazolu wynosi 0,7 ml/min/kg mc. 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.

Roztwór doustny

Arypiprazol dobrze się wchłania po podaniu doustnym w postaci roztworu. W dawkach równoważnych maksymalne stężenie arypiprazolu w osoczu (C_{max}) po podaniu roztworu były nieco wyższe niż po podaniu tabletek, ale ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) była równoważna. W badaniu oceniającym biodostępność względną, porównującym farmakokinetykę 30 mg arypiprazolu w postaci roztworu doustnego z farmakokinetyką 30 mg arypiprazolu w postaci tabletek u osób zdrowych, stosunek średniej geometrycznej wartości C_{max} roztworu do średniej geometrycznej wartości C_{max} tabletek wyniósł 122 % (n = 30). Parametry farmakokinetyczne arypiprazolu po podaniu pojedynczej dawki leku miały charakter liniowy i proporcjonalny do dawki leku.

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.

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce arypiprazolu między zdrowymi kobietami i zdrowymi mężczyznami. Nie stwierdzono także żadnego wykrywalnego wpływu płci na farmakokinetykę arypiprazolu u pacjentów ze schizofrenią.

Palenie tytoniu

Populacyjne badania farmakokinetyczne nie wykazały żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce arypiprazolu związanych z paleniem tytoniu.

Rasa

Populacyjne badania farmakokinetyczne nie wykazały żadnych różnic w farmakokinetyce arypiprazolu związanych z rasą.

Zaburzenia czynności nerek

Stwierdzono, że właściwości farmakokinetyczne arypiprazolu i dehydroarypiprazolu są podobne u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek i u młodych osób zdrowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania po podaniu pojedynczej dawki leku, przeprowadzone u osób z marskością wątroby o różnym stopniu nasilenia (stopień A, B i C w skali Child-Pugh) nie wykazały, by zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu. Jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 pacjentów z marskością wątroby typu C, co jest niewystarczające do oceny zdolności metabolicznych u tych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, 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 narażeniu znacznie przekraczającym maksymalne dawki lub narażenie występujące u ludzi, co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone lub nie ma znaczenia klinicznego. Działanie to obejmuje: 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 była od 3 do 10 razy wyższa niż wartość u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki) i zwiększenie częstości występowania raka nadnerczy, a także łącznej 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 była 10 razy wyższa niż wartość u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Największa ekspozycja, po której nie obserwowano powstawania nowotworów u samic szczurów była 7 razy wyższa od 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 podawano doustnie wielokrotnie 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 u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub od 16 do 81 razy wyższa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej po przeliczeniu na mg/m² pc.). Jednak stężenie sprzężonych związków siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci człowieka, po zastosowaniu 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*.

Profil toksyczności arypiprazolu w badaniach prowadzonych na młodych szczurach i psach po podaniu dawek wielokrotnych był porównywalny do obserwowanego u dorosłych zwierząt. Brak jest dowodów toksycznego wpływu na układ nerwowy i niepożądanego wpływu na rozwój.

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że arypiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Arypiprazol nie wpływał na płodność w badaniach toksycznego wpływu na rozród. Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie mineralizacji kości w okresie rozwoju płodowego 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 wyższą niż wartość AUC występującą w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek maksymalnych zalecanych u ludzi. Toksyczny wpływ na ciężarne samice obserwowano po podaniu dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E1520)
Makrogol 4000
Kwas fosforowy stężony
Hypromeloza 2910
Erytrytol (E 968)
Sukraloza (E 955)
Beznoesan sodu (E211)
Disodu edetynian

Aromat winogronowy (N&A Flavour for grape 26436):

Substancje aromatyzujące

Glikol propylenowy (E1520)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór doustny nie może być przed podaniem rozcieńczany innymi płynami ani mieszany z żywnością.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła bursztynowego, zawierająca 150 ml roztworu doustnego, z zakrętką z HDPE/PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, z łącznikiem z PE.

Każde tekturowe pudełko zawiera butelkę z miarką i strzykawką. Korpus strzykawki wykonany jest z PP a tłok - z HDPE. Podziałka strzykawki umożliwia podanie dawek 0,5 ml i 1 ml, a następnie co 0,5 ml do 5 ml. Miarka wykonana jest z polipropylenu, a jej podziałka umożliwia podanie 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml, 25 ml i maksymalnej objętości 30 ml.

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23838

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 24.03.2017

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

06.01.2021