

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aripiprazole Sandoz, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Aripiprazole Sandoz, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Aripiprazole Sandoz, 30 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 10 mg

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg aripiprazolu (*Aripiprazolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 90,30 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej), 1,0 mg aspartamu i do 0,0036 mg alkoholu benzyłowego.

Tabletki 15 mg

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg aripiprazolu (*Aripiprazolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 135,46 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej), 1,5 mg aspartamu i do 0,0054 mg alkoholu benzyłowego.

Tabletki 30 mg

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 30 mg aripiprazolu (*Aripiprazolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 270,90 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej), 3,0 mg aspartamu i do 0,0108 mg alkoholu benzyłowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletki 10 mg

Okrągłe, płaskie, różowe tabletki o średnicy 8,0 mm \pm 0,1 mm, z napisem „10” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Tabletki 15 mg

Okrągłe, płaskie, żółte tabletki o średnicy 9,0 mm \pm 0,1 mm, z napisem „15” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Tabletki 30 mg

Okrągłe, płaskie, różowe tabletki o średnicy 10,0 mm \pm 0,1 mm, z napisem „30” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Schizofrenia: zalecaną dawką początkową produktu Aripiprazole Sandoz jest 10 lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę raz na dobę, niezależnie od posiłków.

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

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I: zalecana dawka początkowa to 15 mg aripiprazolu podawanych w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów może być korzystne zastosowanie większej dawki. 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 otrzymywali aripiprazol w monoterapii lub w terapii skojarzonej, leczenie należy kontynuować stosując tę samą 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 starszej: zalecana dawka produktu Aripiprazole Sandoz to 10 mg na dobę podawanych w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując roztwór doustny zawierający aripiprazol o mocy 1 mg/ml) podawanej przez 2 dni, zwiększanej stopniowo do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach, gdzie to właściwe, dalsze zwiększenie dawki należy przeprowadzać dodając jednorazowo po 5 mg, bez przekroczenia maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Aripiprazole Sandoz jest skuteczny w przedziale dawek od 10 do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż u poszczególnych pacjentów zastosowanie większych dawek może być korzystne.

Nie zaleca się stosowania produktu Aripiprazole Sandoz u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat ze względu na brak 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 Sandoz to 10 mg na dobę podawanych w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując roztwór

doustny zawierający aripiprazol o mocy 1 mg/ml) podawanej przez 2 dni, zwiększanej stopniowo 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 większej skuteczności dawek dobowych większych niż 10 mg, a stosowanie dawki dobowej 30 mg jest związane ze znacząco większą częstością istotnych działań niepożądanych, włączając zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senność, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8). Z tego względu 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).

U młodszych pacjentów zwiększone jest ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem aripiprazolu, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Aripiprazole Sandoz u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi: nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności aripiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna. Dostępne dane są niewystarczające, aby ustalić dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów dawkowanie należy ustalać ostrożnie, a największą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności aripiprazolu w leczeniu schizofrenii lub epizodów manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Jednak ze względu na większą wrażliwość tych pacjentów, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to okoliczności kliniczne (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania w zależności od płci (patrz punkt 5.2).

Palenie tytoniu

Biorąc pod uwagę metabolizm aripiprazolu, modyfikacja dawkowania u osób palących tytoń nie jest konieczna (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki ze względu na interakcje

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć w razie jednoczesnego podawania silnych inhibitorów izoenzymów CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6, dawkę aripiprazolu należy ponownie zwiększyć (patrz punkt 4.5).

Dawkę aripiprazolu należy zwiększyć w razie jednoczesnego podawania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, dawkę aripiprazolu należy ponownie zmniejszyć do dawki zalecanej (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aripiprazole Sandoz jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy położyć na języku, gdzie szybko rozpuści się w ślinie. Można ją popić płynem. Wyjęcie nienaruszonej tabletki z jamy ustnej jest trudne. Ponieważ tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej jest krucha, należy ją zażyć bezpośrednio po wyjęciu z blistry. Możliwe jest również wymieszanie tabletki z wodą i wypicie otrzymanej zawiesiny.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej mogą stanowić alternatywę dla produktu leczniczego w tabletkach dla pacjentów z trudnościami w połknięciu tabletki z aripiprazolem (patrz również 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 poprawa stanu klinicznego pacjenta może nastąpić w ciągu kilku dni 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 chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgowych, w stanach predysponujących do niedociśnienia tętniczego (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych) lub nadciśnienia tętniczego, w tym postępującego lub złośliwego.

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

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych częstość występowania wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu aripiprazolu i placebo była porównywalna. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.8).

Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających rok lub krócej, w trakcie leczenia aripiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez wymagające interwencji. Jeśli u pacjenta leczonego aripiprazolem wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy 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 z zastosowaniem aripiprazolu u dzieci i młodzieży obserwowano akatyzię oraz parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego aripiprazol wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy innych zaburzeń pozapiramidowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz wprowadzenie

ściślej kontroli klinicznej.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant syndrome, NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz przejawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (nieregularne tętno lub wahania ciśnienia tętniczego, częstoskurcz, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jednak notowano także zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na NMS, bądź wystąpi niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka bez innych klinicznych objawów NMS, należy odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym aripiprazol.

Napady drgawkowe

W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia aripiprazolem. Z tego względu aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub z chorobami wiążącymi się ze skłonnością do takich napadów (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Zwiększona śmiertelność

W trzech kontrolowanych placebo badaniach (n=938, średni wiek: 82,4 roku; zakres: 56-99 lat) z udziałem osób w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, ryzyko zgonu u pacjentów otrzymujących aripiprazol było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 3,5% w porównaniu z 1,7% w grupie placebo. Wprawdzie przyczyny zgonów były zróżnicowane, ale wydaje się, że większość zgonów związana była albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagły zgon), albo z chorobami infekcyjnymi (np. zapalenie płuc), patrz punkt 4.8.

Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego

W tych samych badaniach odnotowano działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (np. udar, przemijający napad niedokrwienności), również zakończone zgonem (średni wiek pacjentów: 84 lata; zakres 78-88 lat). Ogólnie, w badaniach tych działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego wystąpiły u 1,3% pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu z 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie. W jednym z tych badań z zastosowaniem ustalonej dawki stwierdzono jednak istotną zależność działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego od dawki u pacjentów leczonych aripiprazolem (patrz punkt 4.8).

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

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych atypowymi przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką, z kwasicą ketonową lub śpiączką hiperosmotyczną albo zgonem. Czynnikiem ryzyka, które mogą sprzyjać wystąpieniu ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych nie wykazano znaczących różnic w częstości działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzycy) ani nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi w badaniach laboratoryjnych po zastosowaniu aripiprazolu i po podaniu placebo. U pacjentów leczonych aripiprazolem i innymi atypowymi przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi nie jest dostępne dokładne oszacowanie ryzyka działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, które pozwoliłoby na bezpośrednie porównanie. U pacjentów leczonych jakimikolwiek przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi, w tym aripiprazolem, należy obserwować, czy nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hiperglikemii (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie), a u pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka jej rozwoju należy regularnie

monitorować pogorszenie kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość

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

Zwiększenie masy ciała

Obserwowane często u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała zwykle spowodowane jest współistniejącymi chorobami, stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, które powodują zwiększenie masy ciała, niewłaściwym stylem życia, i może prowadzić do ciężkich powikłań. Zwiększenie masy ciała obserwowano u pacjentów w okresie po wprowadzeniu aripiprazolu do obrotu. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych nie wykazano, aby aripiprazol powodował klinicznie istotne zwiększenie masy ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1), zaś w badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z epizodem manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego stosowanie aripiprazolu wiązało się ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. Zwiększenie masy ciała należy kontrolować u młodzieży z manią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Jeśli jest ono znaczące klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

Dysfagia

Zaburzenia kurczliwości mięśniówki przełyku i zachłyśnięcie wiązały się ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

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 popędu seksualnego, kompulsywną potrzebę wydawania pieniędzy, obżarstwo lub kompulsywne objadanie się oraz inne impulsywne i kompulsywne zachowania. Ważne, aby lekarze przepisujący lek pytali pacjentów lub opiekunów w szczególności o pojawienie się podczas leczenia aripiprazolem nowego lub zwiększonego popędu do hazardu, popędu seksualnego, kompulsywnej potrzeby wydawania pieniędzy, obżarstwa lub kompulsywnego objadania się, lub innych popędów. 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. Należy rozważyć zmianę dawki lub odstawienie leku, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy podczas przyjmowania aripiprazolu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci ze współistniejącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)

Mimo częstego współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania aripiprazolu i stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność podczas 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. u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych, patrz punkt 4.2).

Aripiprazole Sandoz zawiera laktozę, sól, aspartam i alkohol benzylowy.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg sodu) w tabletkie ulegającej rozpadowi

w jamie ustnej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Tabletki 10 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 1,0 mg aspartamu w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią.

Ten produkt leczniczy zawiera do 0,0036 mg alkoholu benzylowego w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Tabletki 15 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 1,5 mg aspartamu w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią.

Ten produkt leczniczy zawiera do 0,0054 mg alkoholu benzylowego w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Tabletki 30 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 3,0 mg aspartamu w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią.

Ten produkt leczniczy zawiera do 0,0108 mg alkoholu benzylowego w każdej tabletkce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Ze względu na główne działanie aripiprazolu na OUN należy zachować ostrożność, jeśli aripiprazol 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 podczas jednoczesnego stosowania aripiprazolu i produktów leczniczych wydłużających odstępn QT lub powodujących zaburzenia elektrolitowe.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na aripiprazol

Famotydyna, hamujący wydzielanie kwasu solnego w żołądku antagonistą receptora H_2 , zmniejsza szybkość wchłaniania aripiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

Aripiprazol jest metabolizowany w wielu procesach z udziałem izoenzymów CYP2D6 i CYP3A4, ale nie przez enzymy z grupy CYP1A, więc nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u osób palących tytoń.

Chinidyna i inne inhibitory CYP2D6

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób silny inhibitor izoenzymu CYP2D6 (chinidyna) zwiększał AUC aripiprazolu o 107% bez zmiany C_{max} . Wartości AUC i C_{max} dehydroaripiprazolu, czynnego metabolitu, zmniejszały się odpowiednio o 32% i 47%. Podczas jednoczesnego podawania

z chinidyną dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć do około połowy przepisanej dawki. Inne silne inhibitory izoenzymu CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą mieć podobne działanie i w takich sytuacjach należy podobnie zmniejszyć dawkę leku.

Ketokonazol i inne inhibitory CYP3A4

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększał wartości AUC i C_{max} aripiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, zaś AUC i C_{max} dehydroaripiprazolu odpowiednio o 77% i 43%. U osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia w osoczu jednocześnie podawanego aripiprazolu w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie z udziałem CYP2D6.

Jeśli rozważane jest jednoczesne stosowanie ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z aripiprazolem, zakładane korzyści z leczenia powinny przeważać potencjalne ryzyko dla pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z aripiprazolem, przepisaną dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć do około połowy. Inne silne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i inhibitory proteazy HIV, mogą mieć podobne działanie i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkowanie (patrz punkt 4.2).

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

Jeśli słabe inhibitory CYP3A4 (np. diltiazem) lub CYP2D6 (np. escitalopram) stosowane są jednocześnie z aripiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia jego stężenia w osoczu.

Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4, z doustnym aripiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizofrenicznymi, średnie geometryczne C_{max} i AUC aripiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w porównaniu z wartościami, gdy aripiprazol (30 mg) stosowany był w monoterapii. Podobnie, średnie geometryczne C_{max} i AUC dla dehydroaripiprazolu po jednoczesnym podaniu karbamazepiny były mniejsze o odpowiednio 69% i 71% niż po zastosowaniu aripiprazolu w monoterapii.

Dawkę aripiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się karbamazepinę. Można oczekiwać, że jednoczesne podawanie aripiprazolu i innych silnych induktorów CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirens, newirapina i ziele dziurawca) będzie działać podobnie, dlatego należy podobnie zwiększyć dawkę. Po odstawieniu silnego induktora CYP3A4 dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć do zalecanej.

Walproinian i lit

Skojarzone stosowanie aripiprazolu z walproinianem lub litem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia aripiprazolu, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu z aripiprazolem.

Możliwy wpływ aripiprazolu na inne produkty lecznicze

W czasie badań klinicznych aripiprazol w dawce od 10 do 30 mg na dobę nie wpływał istotnie na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik deksztrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (deksztrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro* aripiprazol i dehydroaripiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Dlatego istotne klinicznie interakcje między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy są mało prawdopodobne.

Aripiprazol nie zmieniał istotnie klinicznie stężenia jednocześnie podawanego walproinianu, litu lub lamotryginy.

Zespół serotoninowy

U pacjentów przyjmujących aripiprazol obserwowano przypadki zespołu serotoninowego, a możliwe

objawy przedmiotowe oraz podmiotowe mogą wystąpić szczególnie podczas jednoczesnego stosowania innych serotoninergicznych produktów leczniczych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny/inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI/SNRI) lub produktów leczniczych, które zwiększają stężenie aripiprazolu (patrz punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z zastosowaniem aripiprazolu u kobiet w ciąży. Notowano wprawdzie występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z aripiprazolem. Na podstawie wyników badań na zwierzętach nie można wykluczyć możliwości szkodliwego wpływu leku na rozwój płodu (patrz punkt 5.3). Należy zalecić pacjentkom, aby poinformowały lekarza, jeśli zajądą w ciążę lub planują ciążę w trakcie leczenia aripiprazolem. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u ludzi i budzące wątpliwości wyniki badań toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt, produktu leczniczego nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym aripiprazol) w czasie trzeciego trymestru ciąży obarczone są ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane ze ssaniem. Dlatego stan noworodków należy uważnie kontrolować (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią

Aripiprazol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/nie podejmować podawania aripiprazolu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych placebo badaniach są akatyzja i nudności; każde występuje u więcej niż 3% pacjentów otrzymujących doustnie aripiprazol.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Wszystkie działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością: 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 częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą ciężkością.

Częstości działań niepożądanych raportowanych w okresie po wprowadzeniu aripiprazolu do obrotu nie można określić, gdyż pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń. Z tego względu częstości te zakwalifikowano do grupy „częstość nieznana”.

	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja alergiczna (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, w tym opuchnięcie i obrzęk języka, obrzęk twarzy, alergiczny świąd lub pokrzywka)
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia	Śpiączka hiperosmotyczna, kwasica ketonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia, jadłowstręt,
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna, lęk, niepokój (zwłaszcza ruchowy)	Depresja, hiperseksualność	Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwo (patrz punkt 4.4), patologiczne uprawianie hazardu, zaburzenia kontroli impulsów, obżarstwo, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy, poriomania, agresja, pobudzenie, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Aktyzja, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, bóle głowy, uspokojenie, senność, zawroty głowy	Późne dyskinezy, Dystonia, Zespół niespokojnych nóg	Złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki typu <i>grand mal</i> , zespół serotoninowy, zaburzenia mowy
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Podwójne widzenie, światłowstręt	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
Zaburzenia serca		Tachykardia	Nagły niewyjaśniony zgon, zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade</i>

			<i>de pointes</i> , komorowe zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie akcji serca, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne	Żyłna choroba zakrzepowo- zatorowa (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich), nadciśnienie tętnicze, omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	Zachłystowe zapalenie płuc, skurcz krtani, skurcz części ustnej gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie, niestrawność, nudności, zwiększone wydzielanie śliny, wymioty		Zapalenie trzustki, zaburzenia połykania, biegunka, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, odczucie dyskomfortu w żołądku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, reakcja fotowrażliwości, łysienie, nadmierne pocenie się Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Rabdomioliza, ból mięśni, sztywność
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Zespół odstawienia u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu			Priapizm

rozrodczego i piersi			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		Zaburzenia termoregulacji (np. hipotermia, gorączka), ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne			Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT), Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej Wydłużenie odstępu QT Zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększone stężenie glikowanej hemoglobiny, wahania stężenia glukozy we krwi, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Dorośli

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

Schizofrenia: w długotrwałym, 52-tygodniowym, kontrolowanym badaniu, częstość EPS (w tym parkinsonizm, akatyzja, dystonia i dyskineza) u pacjentów leczonych aripiprazolem była ogólnie mniejsza (25,8%) niż u pacjentów leczonych haloperydołem (57,3%). W długotrwałym, 26-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, częstość EPS u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 19%, a w grupie placebo 13,1%. W innym długotrwałym, 26-tygodniowym, kontrolowanym badaniu częstość EPS u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 14,8%, a u pacjentów otrzymujących olanzapinę 15,1%.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I: w trwającym 12 tygodni kontrolowanym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 53,3% pacjentów leczonych haloperydołem. W innym 12-tygodniowym badaniu

przypadki EPS stwierdzano u 26,6% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 17,6% pacjentów leczonych litem. W długotrwałym, 26-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu w leczeniu podtrzymującym, przypadki EPS stwierdzano u 18,2 % pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Akatyzja

W kontrolowanych placebo badaniach akatyzja w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego występowała u 12,1% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo, zaś w przebiegu schizofrenii u 6,2% pacjentów otrzymujących aripiprazol i 3,0% w grupie placebo.

Dystonia

Efekt klasy terapeutycznej - objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności w połykaniu, trudności w oddychaniu i (lub) zaburzenia ruchów języka. Chociaż objawy te mogą występować po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i z większym nasileniem podczas stosowania przeciwpyschotycznych produktów leczniczych pierwszej generacji w dużych mocach i większych dawkach. Zwiększone ryzyko ostrej dystonii obserwowano u mężczyzn i młodszych grup wiekowych.

Prolaktyna

W trakcie badań klinicznych dotyczących stosowania aripiprazolu w zatwierdzonych wskazaniach oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu obserwowano zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu z wartościami sprzed leczenia (patrz punkt 5.1).

Parametry laboratoryjne

Porównanie odsetka pacjentów otrzymujących aripiprazol lub placebo, u których wystąpiły potencjalnie istotne klinicznie zmiany wartości rutynowych parametrów laboratoryjnych i wskaźników lipidowych (patrz punkt 5.1), nie wykazało ważnych z medycznego punktu widzenia różnic. Zwiększenie aktywności CK (kinazy kreatynowej), na ogół przemijające i bezobjawowe, obserwowano u 3,5% pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu z 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej

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

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

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

Profil bezpieczeństwa w długotrwałym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą był również podobny, a wyjątek stanowiły następujące reakcje, które zgłaszano częściej niż u dzieci i młodzieży otrzymujących placebo i które występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zaburzenia rytmu serca i leukopenia.

W łącznej populacji nastolatków (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią leczonych do 2 lat, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt (< 3 ng/ml) i 48,3% chłopców (< 2 ng/ml). W grupie młodzieży (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej aripiprazol w dawce od 5 do 30 mg przez okres do 72 miesięcy, małe stężenie prolaktyny w surowicy odnotowano u 25,6% pacjentek (< 3 ng/ml) i u 45,0% pacjentów (< 2 ng/ml).

Podczas dwóch długotrwałych badań z udziałem młodzieży (13-17 lat) ze schizofrenią i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych aripiprazolem częstość, z jaką notowano małe stężenia prolaktyny w surowicy u kobiet (< 3 ng/ml) i mężczyzn (< 2 ng/ml), wynosiła odpowiednio

37,0% i 59,4%.

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

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

Następujące działania niepożądane miały prawdopodobnie związek z zastosowaną dawką: zaburzenia pozapiramidowe (częstość dla dawki 10 mg wynosiła 9,1%, dla dawki 30 mg 28,8%, dla placebo 1,7%) i akatyzyja (częstość 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 i 30 tygodniach leczenia wynosiły u pacjentów otrzymujących aripiprazol 2,4 kg i 5,8 kg, a w grupie placebo 0,2 kg i 2,3 kg.

U dzieci i młodzieży senność oraz zmęczenie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym niż u pacjentów ze schizofrenią.

W populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (w wieku 10-17 lat), leczonych do 30 tygodni, małe stężenie 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 nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu przez dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce do 1260 mg, bez przypadków zgonu. Potencjalnie ważne medycznie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały: letarg, zwiększone ciśnienie tętnicze, senność, tachykardię, nudności, wymioty i biegunkę. Ponadto otrzymano zgłoszenia przypadkowego przedawkowania samego aripiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez przypadku zgonu. Potencjalnie istotne klinicznie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały senność, przemijającą utratę przytomności i objawy pozapiramidowe.

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące, utrzymanie drożności dróg oddechowych, dotlenianie i wentylację oraz leczenie objawowe. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu 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. Każdy potwierdzony lub podejrzewany przypadek przedawkowania aripiprazolu należy objąć ścisłą kontrolą i prowadzić ją do czasu uzyskania poprawy stanu pacjenta.

Węgiel aktywny (50 g) podany w godzinę po zażyciu aripiprazolu zmniejszał C_{max} aripiprazolu o około 41% i AUC o około 51%, co wskazuje, że może być skuteczny w leczeniu przedawkowania.

Hemodializa

Mimo braku informacji dotyczących wpływu hemodializy w leczeniu przedawkowania aripiprazolu, jej skuteczność jest mało prawdopodobna ze względu na znaczny stopień wiązania aripiprazolu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I wynika ze skojarzenia częściowego działania agonistycznego wobec receptora dopaminowego D_2 i serotoninowego $5HT_{1a}$ oraz antagonistycznego wobec 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 . Wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwyty 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.

Jak wykazała pozytonowa tomografia emisyjna, aripiprazol w dawkach od 0,5 do 30 mg podawanych zdrowym osobom raz na dobę przez 2 tygodnie powodował zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ^{11}C , ligandu receptora D_2/D_3 , w jądrze ogoniastym i skorupie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Schizofrenia

W trzech krótkotrwałych (4 do 6 tygodni), kontrolowanych placebo badaniach z udziałem 1228 dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których stwierdzono objawy pozytywne lub negatywne, podawanie aripiprazolu powodowało istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

U dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję na lek, aripiprazol skutecznie podtrzymywał poprawę kliniczną podczas kontynuacji leczenia. 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 (aripiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa liczba pacjentów leczonych aripiprazolem (43%) niż haloperydolem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako wtórne punkty końcowe badania, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), wskazują na istotną przewagę nad haloperydolem.

W trwającym 26 tygodni kontrolowanym placebo badaniu z udziałem dorosłych pacjentów z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, że aripiprazol w większym niż placebo stopniu redukował częstość nawrotów (34% w grupie leczonych aripiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo).

Zwiększenie masy ciała

Wyniki badań klinicznych nie wskazują, aby aripiprazol powodował klinicznie istotne zwiększenie masy ciała. W trwającym 26 tygodni, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą olanzapinę udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią, a pierwszorzędnym punktem końcowym badania był przyrost masy ciała. U znacząco mniejszej grupy pacjentów stwierdzono zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ wobec wartości początkowej (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej około 80,5 kg) w grupie otrzymującej aripiprazol (n=18 lub 13% pacjentów, których wyniki poddawano analizie) w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę (n=45 lub 33% pacjentów, których wyniki poddawano analizie).

Parametry lipidowe

W zbiorczej analizie parametrów lipidowych pochodzących z kontrolowanych placebo badań klinicznych u dorosłych nie wykazano, aby aripiprazol powodował klinicznie istotne zmiany stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu HDL i cholesterolu LDL.

Prolaktyna

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

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

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I

W dwóch 3-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem zmiennej dawki, z udziałem pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, aripiprazol w monoterapii znacząco bardziej skutecznie niż placebo zmniejszał objawy maniakalne w ciągu 3 tygodni. Badania te obejmowały pacjentów z objawami lub bez objawów psychotycznych oraz pacjentów z szybką zmianą fazy lub bez szybkiej zmiany fazy (przebieg typu rapid-cycling).

W jednym 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałej dawki w monoterapii u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, aripiprazol nie był bardziej skuteczny niż placebo.

W dwóch trwających 12 tygodni 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 bardziej skuteczny niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z wynikiem leczenia litem lub haloperydolem. Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję objawów maniakalnych po zastosowaniu aripiprazolu, litu lub haloperydolu, był w 12. tygodniu badania porównywalny.

W 6-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, którzy częściowo nie reagowali na monoterapię litem lub walproinianem

przez 2 tygodnie przy terapeutycznych stężeniach w surowicy, zastosowanie aripiprazolu jako dodatkowego leku spowodowało większą skuteczność leczenia w celu redukcji objawów maniakalnych niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

W 26-tygodniowym, kontrolowanym placebo, rozszerzonym o 74 tygodnie badaniu z udziałem pacjentów z objawami maniakalnymi, którzy osiągnęli remisję w trakcie stosowania aripiprazolu w czasie fazy stabilizacji przed randomizacją, aripiprazol skuteczniej niż placebo zapobiegał nawrotowi choroby dwubiegunowej, głównie w zapobieganiu nawrotowi objawów maniakalnych, ale nie wykazał przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji.

W 52-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu u pacjentów z trwającym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga Y-MRS oraz w skali oceny depresji MADRS całkowita liczba punktów ≤ 12) w trakcie stosowania aripiprazolu (w dawce od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, połączenie z aripiprazolem miało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej (współczynnik ryzyka 0,54), zmniejszając ryzyko o 46% i w zapobieganiu nawrotom manii, zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Leczenie skojarzone z aripiprazolem wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego punktu oceny, skali 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. Stan pacjentów był stabilizowany przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia aripiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju.

Pacjenci stabilni byli następnie przydzielani losowo do grupy otrzymującej w dalszym ciągu ten sam stabilizator nastroju z aripiprazolem lub z placebo w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: aripiprazol + lit; aripiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian.

Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku terapii skojarzonej były następujące: 16% dla grupy stosującej aripiprazol + lit i 18% dla grupy aripiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% dla grupy placebo + lit i 19% dla grupy placebo + walproinian.

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży

W 6-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu, w którym udział wzięło 302 nastoletnich pacjentów ze schizofrenią (w wieku 13-17 lat), u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, stosowanie aripiprazolu wiązało się ze statystycznie istotnie większą poprawą w zakresie objawów psychiatrycznych niż placebo.

W analizie podgrupy pacjentów w wieku między 15 a 17 lat (stanowiącej 74% całkowitej populacji włączonej do badania), obserwowano utrzymywanie się działania w czasie trwania 26-tygodniowej otwartej fazy badania.

W trwającym 60-89 tygodni randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepa próbą, które prowadzono z udziałem młodzieży ze schizofrenią (n=146; w wieku 13-17 lat), stwierdzono statystycznie znaczącą różnicę w zakresie odsetka nawrotów objawów psychiatrycznych między grupą otrzymującą aripiprazol (19,39%) a grupą otrzymującą placebo (37,5%). Punkt szacunkowy współczynnika ryzyka (HR) w całej populacji wynosił 0,461 (95% przedział ufności, 0,242-0,879). W analizach w podgrupach punkt szacunkowy współczynnika ryzyka wynosił 0,495 u uczestników w wieku od 13 do 14 lat w porównaniu z 0,454 u uczestników w wieku od 15 do 17 lat. Jednak ocena szacunkowa współczynnika ryzyka w grupie młodszych uczestników (13-14 lat) nie była precyzyjna, odzwierciedlając mniejszą liczebność grupy (aripiprazol, n=29; placebo, n=12) i przedział ufności dla tej oceny szacunkowej (wynoszący od 0,151 do 1,628) uniemożliwiał wyciągnięcie wniosków odnośnie występowania wyniku leczenia. Natomiast 95% przedział ufności dla współczynnika ryzyka w podgrupie starszych uczestników (aripiprazol, n=69; placebo, n=36) wynosił od 0,242 do 0,879 i dlatego można wyciągnąć u nich wnioski odnośnie wyników leczenia.

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

Arypiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym udział wzięło 296 dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) spełniającej kryteria diagnostyczne według DSM-IV dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychiatrycznymi lub bez tych objawów i z wynikiem ≥ 20 w skali manii według Younga (Y-MRS), jako wartością wyjściową. Spośród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, u 139 pacjentów rozpoznano aktualnie współistniejący ADHD.

Wykazano przewagę arypiprazolu nad placebo w odniesieniu do zmiany wartości w skali wg Y-MRS wobec wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu. W dalszych analizach przewaga nad placebo była bardziej wyraźna u pacjentów ze współistniejącym zespołem ADHD w porównaniu z pacjentami bez ADHD, gdzie nie zaobserwowano różnicy w stosunku do placebo. Zapobieganie nawrotom nie zostało określone.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia u pacjentów otrzymujących dawkę 30 mg należały 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 z 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/dobę), a w drugim stałą dawkę (5, 10 lub 15 mg/dobę)] oraz w jednym 52-tygodniowym badaniu otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od 2 mg/dobę, po tygodniu zwiększanych do 5 mg/dobę, a następnie zwiększanych w odstępach tygodniowych o 5 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów miało mniej niż 13 lat. Wykazano statystycznie większą niż placebo skuteczność arypiprazolu w podskali dotyczącej drażliwości Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Jednak nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował zwiększenie masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52 tygodni. W zebranych badaniach małe stężenie prolaktyny u leczonych arypiprazolem dziewcząt (< 3 ng/ml) i chłopców (< 2 ng/ml) stwierdzono u, odpowiednio, 27/46 (58,7%) i 258/298 (86,6%) pacjentów. W badaniach kontrolowanych placebo średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie arypiprazolu.

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

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

Skuteczność arypiprazolu badano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n=99, placebo: n=44) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą w schemacie leczenia z użyciem stałej dawki zależnej od masy ciała od 5 mg/dobę do 20 mg/dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku 7-17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca arypiprazol wykazywała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8. tygodniu leczenia, która wynosiła

13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu z poprawą wynoszącą 7,09 u pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 10 tygodni randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w Korei Południowej, oceniano skuteczność zmiennej dawki aripiprazolu (od 2 mg/dobę do 20 mg/dobę) u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (aripiprazol: n=32, placebo: n=29), z dawką początkową wynoszącą 2 mg. Pacjenci w wieku 6-18 lat uzyskali średni wynik 29 na skali TTS-YGTSS w pomiarze początkowym. Pacjenci otrzymujący aripiprazol wykazywali poprawę mierzoną w 10. tygodniu zmianą wyniku o 14,97 na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego w porównaniu z poprawą wynoszącą 9,62 w grupie placebo.

W obu tych krótkich badaniach nie określono klinicznej istotności uzyskanych wyników, biorąc pod uwagę działanie terapeutyczne w porównaniu z istotnym wpływem efektu placebo i niejasne skutki w zakresie funkcjonowania psychospołecznego. Brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aripiprazol w tabletkach ulegających rozpadowi w jamie ustnej i w tabletkach jest biorównoważny, z podobną szybkością i zakresem wchłaniania. Aripiprazol w tabletkach ulegających rozpadowi w jamie ustnej może stanowić alternatywę dla aripiprazolu w tabletkach.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Aripiprazol jest rozmieszczany w całym organizmie, a pozorna objętość dystrybucji wynosząca 4,9 l/kg wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. W stężeniach terapeutycznych aripiprazol i dehydroaripiprazol wiążą się w ponad 99% z białkami surowicy, głównie z albuminami.

Metabolizm

Aripiprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, głównie w trzech procesach: dehydrogenacji, hydroksylacji i N-dealkilacji. Jak wynika z badań *in vitro*, za dehydrogenację i hydroksylację aripiprazolu odpowiadają enzymy CYP3A4 i CYP2D6, a N-dealkilacja jest katalizowana przez CYP3A4. Główną cząsteczką czynną w krążeniu ogólnym jest sam aripiprazol. W stanie stacjonarnym czynny metabolit, dehydroaripiprazol, stanowi około 40% AUC aripiprazolu w osoczu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania aripiprazolu w fazie eliminacji wynosi u osób szybko i wolno metabolizujących z udziałem enzymu CYP2D6, odpowiednio, około 75 godzin i około 146 godzin.

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

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

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka aripiprazolu i dehydroaripiprazolu u dzieci w wieku 10 do 17 lat była podobna do farmakokinetyki u dorosłych, po korekcie różnic w masie ciała.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce aripiprazolu między zdrowymi osobami starszymi a młodszymi osobami dorosłymi; nie stwierdzono także mierzalnego wpływu wieku na farmakokinetykę aripiprazolu u pacjentów ze schizofrenią.

Płeć

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce aripiprazolu u zdrowych kobiet i zdrowych mężczyzn. Nie stwierdzono także żadnego mierzalnego wpływu płci na farmakokinetykę aripiprazolu u pacjentów ze schizofrenią.

Palenie tytoniu

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

Rasa

Populacyjne badania farmakokinetyczne nie wykazały żadnych istotnych klinicznie, zależnych od rasy różnic w farmakokinetyce aripiprazolu.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Badania z zastosowaniem pojedynczej dawki leku u osób z różnego stopnia marskością wątroby (klasy A, B i C wg Childa-Pugha) nie wykazały, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę aripiprazolu i dehydroaripiprazolu. W badaniu tym jednak wzięło udział tylko 3 pacjentów z marskością wątroby klasy 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 miąższowych) stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach podawania aripiprazolu w dawce od 20 do 60 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 3 do 10 razy wartość u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki) i zwiększenie częstości raków nadnerczy, a także skojarzonej częstości gruczolaków lub raków nadnerczy u samic szczura otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 10 razy wartość u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Największa ekspozycja niepowodująca powstawania nowotworów u samic szczura odpowiadała 7-krotnej ekspozycji u ludzi po stosowaniu zalecanej dawki.

Dodatkowo stwierdzono występowanie kamicy żółciowej, jako następstwo odkładania się sprzężonych związków siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci małp, którym wielokrotnie podawano doustnie dawki leku od 25 do 125 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie

stacjonarnym była od 1 do 3 razy większa niż AUC u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub 16 do 81 razy wyższa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej na podstawie przeliczenia mg/m² pc). Jednak stężenie sprzężonych związków siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci człowieka podczas stosowania największej 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 aripiprazolu był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. Ponadto brak dowodów na istnienie neurotoksyczności i niepożądanego wpływu na rozwój.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki 10 mg i 30 mg:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Aspartam (E 951)

Magnezu stearynian

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Aromat waniliowy (zawiera maltodekstrynę, gumę arabską, glikol propylenowy, alkohol benzylowy, aromaty wanilii)

Tabletki 15 mg:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Aspartam (E 951)

Magnezu stearynian

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Aromat waniliowy (zawiera maltodekstrynę, gumę arabską, glikol propylenowy, alkohol benzylowy, aromaty wanilii)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są pakowane w blistry zdzieralne papier/PET/Aluminium/PVC/Aluminium/OPA i umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Blistry: 10, 14, 28, 30, 49, 56, 98 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Blistry perforowane: 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aripiprazole Sandoz, 10 mg	Pozwolenie nr 22777
Aripiprazole Sandoz, 15 mg	Pozwolenie nr 22778
Aripiprazole Sandoz, 30 mg	Pozwolenie nr 22779

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6.11.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.01.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.10.2021 r.