

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asduter 15 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 15 mg aripiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 73,94 mg laktozy jednowodnej w tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Jasnożółte, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach, o wymiarach 6,8 - 7,2 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Asduter 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).

Asduter 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 Asduter to 10 lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków.

Asduter jest skuteczny w dawkach od 10 do 30 mg na dobę. Chociaż 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 Asduter to 15 mg podawane w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów może być korzystne zastosowanie większej dawki. Maksymalna dawka dobowo nie może być większa niż 30 mg.

*Zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I:* w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych u pacjentów, którzy 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 stanu klinicznego.

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

*Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej:* zalecana dawka produktu Asduter to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg 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 większej skuteczności leczenia po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobowo wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, włączając zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (*ang.* EPS), senność, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8). 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).

W przypadku, gdy zwiększanie dawki za pomocą dostępnych dawek nie może być osiągnięte, należy zastosować inne produkty lecznicze, które zawierają tę samą substancję czynną w odpowiednich dawkach.

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

*Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi:* nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Asduter 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.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności aripiprazolu w leczeniu schizofrenii lub epizodów maniакаlnych w przebiegu 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 pozwalają na to okoliczności kliniczne (patrz punkt 4.4).

#### Płeć

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

#### Palacze tytoniu

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

#### Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania środka o silnym działaniu hamującym w stosunku do cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy z kolei zwiększyć dawkę aripiprazolu (patrz punkt 4.5).

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

#### Sposób podawania

Tabletki Asduter są przeznaczone do stosowania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

#### Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub chorobą niedokrwienną 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 obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE - ang. *venous thromboembolism*). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia produktem Asduter i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

### Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych arypiprazolu częstość występowania wydłużenia odstępu QT była porównywalna ze stwierdzoną w grupie placebo. Arypiprazol 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, w trakcie leczenia arypiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez związane z leczeniem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych produktem Asduter, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

### Inne objawy pozapiramidowe

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

### Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS)

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

### Drgawki

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

## Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

### *Zwiększona śmiertelność*

W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n = 938, średnia wieku: 82,4; zakres: 56-99 lat), u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, leczonych z zastosowaniem aripiprazolu, występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 3,5 % w porównaniu do 1,7 % w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były zróżnicowane to większość zgonów wydawała się być związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony) albo z chorobami infekcyjnymi (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

### *Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego*

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

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

## Hiperglikemia i cukrzyca

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

## Nadwrażliwość

Po zastosowaniu aripiprazolu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami reakcji uczuleniowych (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 aripiprazolu do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących aripiprazol. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych aripiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych z udziałem

młodości z epizodem manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wykazano, że stosowanie arypiprazolu ma związek ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. U młodości z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy kontrolować przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

### Dysfagia

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

### Patologiczne uzależnienie od hazardu

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 lek pytali pacjentów lub opiekunów w szczególności o pojawienie się nowego lub zwiększonego popędu do hazardu, popędów seksualnych, kompulsywnej potrzeby wydawania pieniędzy, obżarstwa lub kompulsywnego objadania się, lub innych popędów podczas leczenia 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 leku. Zaburzenia kontroli impulsów mogą zaszkodzić pacjentowi lub innym, jeśli nie zostaną rozpoznane. Lekarz rozważy zmianę dawki lub odstawienie leku, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy podczas przyjmowania arypiprazolu (patrz punkt 4.8).

### Laktoza

Tabletki Asduter zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Pacjenci ze współistniejącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej (ang. *attention deficit hyperactivity disorder, ADHD*)

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

### Upadki

Asduter 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).

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

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

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

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

#### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na produkt Asduter

Antagonista receptora H<sub>2</sub> - famotydyna, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania arypiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego. Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, a więc nie jest konieczne stosowanie specjalnych dawek u palaczy tytoniu.

#### *Chinidyna i inne 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<sub>max</sub> nie zmienia się. Wartości AUC i C<sub>max</sub> dehydroarypiprazolu, aktywnego metabolitu, były zmniejszone o 32 % i 47 %. W przypadku jednoczesnego podawania chinidyny i arypiprazolu, należy zmniejszyć dawkę produktu Asduter o około połowę w stosunku do przepisanej dawki. Inne silne inhibitory grupy enzymów CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą powodować podobne skutki i w takich sytuacjach należy podobnie zredukować dawkę leku.

#### *Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4*

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

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

W czasie równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) lub CYP2D6 (escitalopramu) z produktem leczniczym Asduter, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu.

#### *Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4*

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4 w skojarzeniu z doustnym arypiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnie geometryczne wartości C<sub>max</sub> i AUC arypiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania arypiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroarypiprazolu średnie geometryczne C<sub>max</sub> i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas leczenia samym arypiprazolem.

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

### *Walproinian i lit*

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

### Możliwy wpływ produktu Asduter na inne produkty lecznicze

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

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

### *Zespół serotoninowy*

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

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

### Ciąża

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

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

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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



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

Asduter 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 (sedacja), 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 akatyzyja i nudności, każde występujące częściej niż u 3 % pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd alergiczny lub pokrzywkę)
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		Hiperprolaktynemia Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Cukrzycowa kwasica ketonowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia Anoreksja
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsennaś Lęk Niepokój, zwł. ruchowy	Depresja Hiperseksualność	Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczne uzależnienie od hazardu Zaburzenie kontroli impulsów Obżarstwo Kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy

			Poriomania Zachowania agresywne Nadmierne pobudzenie Nerwowość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Akatyzyja Zaburzenia pozapiramidowe Drżenie Bóle głowy Sedacja Senność Zawroty głowy	Późne dyskinezy Dystonia Zespół „niespokojnych nóg”	Złośliwy zespół neuroleptyczny Drgawki typu grand mal Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy
<b>Zaburzenia oka</b>	Niewyraźne widzenie	Podwójne widzenie Światłowstręt (fotofobia)	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
<b>Zaburzenia serca</b>		Tachykardia	Nagły zgon niewyjaśniony Torsades de pointes Arytmia komorowa Zatrzymanie akcji serca Bradykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Hipotensja ortostatyczna	Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich) Nadciśnienie tętnicze Omdlenia
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Czkawka	Zachłystowe zapalenie płuc Skurcz krtani Skurcz części ustnej gardła
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Zaparcia Niestrawność Nudności Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty		Zapalenie trzustki Dysfagia Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Dyskomfort w obrębie żołądka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Niewydolność wątroby Zapalenie wątroby Żółtaczką
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Wysypka Reakcja fotoalergiczna Łysienie Nadmierne pocenie się Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Sztywność
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu

<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>			Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			Priapizm
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b>			Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Wydłużenie odstępu QT Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Dorośli

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

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

*Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I:* w 12-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 53,3% pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 26,6% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 17,6% pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo podczas fazy leczenia podtrzymującego przypadki EPS wystąpiły u 18,2% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

###### *Akatyzja*

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo przypadki akatyzji u pacjentów

z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występowały u 12,1% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią liczba przypadków akatyzi wyniosła 6,2% w grupie aripiprazolu i 3,0% w grupie placebo.

#### *Dystonia*

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

#### *Prolaktyna*

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

#### *Parametry laboratoryjne*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej, był podobny do obserwowanego w badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo.

Profil bezpieczeństwa w długoterminowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo był podobny z wyjątkiem następujących reakcji, które były zgłaszane częściej, niż w grupie dzieci i młodzieży przyjmujących placebo: często zgłaszano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmie i leukopenię ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

Podczas dwóch długoterminowych badań z udziałem młodzieży (od 13 do 17 lat) ze schizofrenią i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych aripiprazolem, częstość występowania małych stężeń 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 występowania i rodzaj działań niepożądanych u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), aktyzja (16,0%) i zmęczenie (11,8%) były zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ); natomiast ból w górnej części brzucha, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskineza były zgłaszane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

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

Średnie zmiany masy ciała u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I po 12. oraz 30. tygodniu leczenia wynosiły odpowiednio dla aripiprazolu 2,4 kg oraz 5,8 kg, a w przypadku 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 (od 10 do 17 lat), leczonych do 30 tygodni, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 28,0% dziewcząt ( $< 3$  ng/ml) i 53,3% chłopców ( $< 2$  ng/ml).

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

PL-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 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 przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. 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. Wiedząc lub podejrzewając przedawkowanie aripiprazolu należy objąć ścisłą kontrolą pacjenta i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

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

#### Hemodializa

Pomimo że brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania aripiprazolu, to jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, że hemodializy będą użyteczne w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania aripiprazolu z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX12

#### Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego  $D_2$  i serotoninowego  $5-HT_{1A}$  oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego  $5-HT_{2A}$ . Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_2$  i  $D_3$ , 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 adrenergicznych alfa-1 i histaminowych  $H_1$ . Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych aripiprazolu.

Aripiprazol w dawkach od 0,5 do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego  $^{11}C$ , ligandu receptora  $D_2/D_3$ , w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Dorośli

##### *Schizofrenia*

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

Aripiprazol jest skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję na lek. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy, w ciągu 52 tygodni był podobny w obu grupach (aripiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych aripiprazolem (43%) niż haloperydolem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Åsberg [ang. *Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], wskazują na istotną poprawę w stosunku do haloperydolu.

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

#### *Przyrost masy ciała*

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

#### *Stężenia lipidów*

W zbiorczej analizie wyników stężeń lipidów pochodzących z badań klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo u dorosłych, aripiprazol nie powodował klinicznie istotnych zmian stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu HDL (*High Density Lipoprotein*) i cholesterolu LDL (*Low Density Lipoprotein*).

#### *Prolaktyna*

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

Częstość występowania hiperprolaktynemii lub zmniejszenia stężenia prolaktyny w surowicy u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 0,4% w porównaniu do 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 badaniach, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z zastosowaniem zmiennej dawki, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, aripiprazol w monoterapii był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w ciągu 3 tygodni. Badania te

obejmowały pacjentów z objawami lub bez objawów psychotycznych oraz pacjentów z szybką zmianą fazy lub bez szybkiej zmiany fazy (przebieg typu rapid-cycling).

W jednym 3-tygodniowym badaniu, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą 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, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz inne substancje czynne, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, arypiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. Tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. Tygodniu badania porównywalny z wynikiem dla litu lub haloperydolu. W 12 tygodniu arypiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit lub haloperydol.

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

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

W 52-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga (ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) oraz w skali oceny depresji Montgomery-Åsberg MADRS całkowita liczba punktów  $\leq 12$ ) w trakcie stosowania arypiprazolu (w dawce 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, połączenie z arypiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej zmniejszając ryzyko o 46% (współczynnik ryzyka 0,54) i w zapobieganiu nawrotom manii, zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Skojarzenie z arypiprazolem wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego punktu oceny, skala ogólnego wrażenia klinicznego ((ang. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP)) nasilenia choroby (mania) (ang. *Severity of illness*, SOI [mania]). W tym badaniu, pacjenci zostali przydzieleni przez badaczy do badania prowadzonego metodą próby otwartej, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia arypiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju. Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z arypiprazolem lub placebo w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: arypiprazol + lit; arypiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku terapii skojarzonej były następujące: 16% w grupie stosującej arypiprazol + lit i 18% w grupie stosującej arypiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% w grupie stosującej placebo + lit i 19% w grupie stosującej placebo + walproinian.

#### Populacja dzieci i młodzieży



### Schizofrenia u młodzieży

Wyniki 6-tygodniowego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym udział wzięło 302 nastoletnich pacjentów chorych na schizofrenię (od 13 do 17 lat), u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że aripiprazol powoduje statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo. W czasie trwania 26-tygodniowego badania prowadzonego metodą otwartej próby w analizie podgrupy nastoletnich pacjentów w wieku od 15 do 17 lat obserwowano utrzymywanie się działania u 74% całkowitej populacji włączonej do badania.

W badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwającym od 60 do 89 tygodni, które prowadzono z udziałem młodzieży ze schizofrenią (n = 146; w wieku od 13 do 17 lat) występowała statystycznie znamiona różnica w zakresie odsetka nawrotów objawów psychotycznych pomiędzy 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, od 0,242 do 0,879). W analizach w podgrupach punkt szacunkowy współczynnika ryzyka wynosił 0,495 wśród uczestników w wieku od 13 do 14 lat w porównaniu do 0,454 wśród uczestników w wieku od 15 do 17 lat. Jednak ocena szacunkowa współczynnika ryzyka w grupie młodszych uczestników (od 13 do 14 lat) nie była precyzyjna, odzwierciedlając mniejszą liczebność uczestników w tej grupie (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12) i przedział ufności dla tej oceny szacunkowej (wynoszący od 0,151 do 1,628) uniemożliwił 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 wnioski odnośnie wyników leczenia u starszych pacjentów.

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

Aripiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną, w którym udział wzięło 296 dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz wyjściowo mieli wynik  $\geq 20$  w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD.

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

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

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

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat aripiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (od 2 mg na dobę do 15 mg na dobę), a w drugim stałą dawkę (5 mg na dobę, 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniem otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki 2 mg na dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg na dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg na dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów miało mniej niż 13 lat. Aripiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. *Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*). Jednakże, nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował przyrost masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas

trwania długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (< 3 ng/ml) i u chłopców (< 2 ng/ml) leczonych aripiprazolem wynosiła odpowiednio, 27/46 (58,7%) i 258/298 (86,6%). W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie aripiprazolu.

Aripiprazol badano także w długoterminowym badaniu podtrzymującym, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po 13-26-tygodniowej stabilizacji z zastosowaniem aripiprazolu (w dawkach od 2 mg na dobę do 15 mg na dobę), pacjenci z trwałą odpowiedzią albo kontynuowali leczenie aripiprazolem bądź też otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu w tygodniu 16. były następujące: 35% dla grupy stosującej aripiprazol oraz 52% dla grupy placebo; współczynnik ryzyka nawrotu w ciągu 16 tygodni (aripiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średni przyrost masy ciała w fazie stabilizacji (do 26 tygodni) w grupie otrzymującej aripiprazol wynosił 3,2 kg, natomiast w drugiej fazie badania (16 tygodni) obserwowano dalszy średni wzrost o 2,2 kg w grupie otrzymującej aripiprazol w porównaniu do 0,6 kg w grupie 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 aripiprazolu badano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo w schemacie leczenia w grupach z użyciem stałej dawki zależnej od masy ciała od 5 mg na dobę do 20 mg na dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku od 7 do 17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (*Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale*, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca aripiprazol wykazywała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8 tygodniu leczenia, która wynosiła 13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu do poprawy odnotowanej u pacjentów otrzymujących placebo i zmiany wynoszącej 7,09.

Skuteczność aripiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) oceniano również w przypadku podawania zmiennych dawek od 2 mg 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 od 6 do 18 lat uzyskali średni wynik 29 na skali TTS-YGTSS w pomiarze początkowym. Pacjenci otrzymujący aripiprazol wykazywali poprawę mierzoną zmianą wyniku o 14,97 na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 10 tygodniu w porównaniu do poprawy wynoszącej 9,62 w grupie placebo.

W obu wspomnianych badaniach krótkoterminowych nie określono klinicznego znaczenia wyników dotyczących skuteczności, biorąc pod uwagę wielkość działania terapeutycznego w porównaniu do istotnego wpływu efektu placebo i niejasne skutki w zakresie funkcjonowania psychospołecznego. Brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Arypiprazol jest rozmieszczany w całym organizmie, pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 l/kg, co wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. W stężeniach terapeutycznych arypiprazol i dehydroarypiprazol wiążą się z ponad 99% z białkami surowicy, głównie z albuminami.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Płeć*

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

#### *Palenie tytoniu*

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

#### *Rasa*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególniegroźnego 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 arypiprazolu w dawce od 20 do 60 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 3 do 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki) i zwiększenie częstości występowania raków nadnerczy, a także skojarzonej częstości występowania gruczolaków lub raków nadnerczy u samic szczurów otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Największa ekspozycja nie powodująca powstawania nowotworów u samic szczurów odpowiadała 7-krotnej ekspozycji u ludzi występującej po stosowaniu zalecanej dawki.

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
celuloza mikrokrystaliczna  
hydroksypropyloceluloza  
magnezu stearynian  
żelaza tlenek żółty (E172)  
krzemionka koloidalna bezwodna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

Okres trwałości po pierwszym otwarciu pojemnika HDPE: 56 dni bez specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Warunki przechowywania po otwarciu pojemnika HDPE, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełkach tekturowych zawierających 28, 56, 98 tabletek.

Pojemnik z HDPE z wieczkiem polietylenowym z LDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, zawierającym środek pochłaniający wilgoć - żel krzemionkowy: 28, 56 tabletek.

Pojemniki z polietylenu HDPE, z polipropylenową zakrętką z pierścieniem gwarancyjnym i zintegrowanym środkiem osuszającym: 28, 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Vipharm S.A.  
ul. A. i F. Radziwiłłów 9  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Polska

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22570

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

16/07/2015

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

07.03.2024