

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abilium, 10 mg, kapsułki, twarde

Abilium, 15 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Abilium, 10 mg

Każda kapsułka zawiera 10 mg aripiprazolu.

Abilium, 15 mg

Każda kapsułka zawiera 15 mg aripiprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Abilium, 10 mg

Twarde, żelatynowe, nieprzezroczyste kapsułki nr 3 o barwie różowej.

Zawartość kapsułek: proszek barwy białej do kremowej.

Abilium, 15 mg

Twarde, żelatynowe, nieprzezroczyste kapsułki nr 2 o barwie kremowej.

Zawartość kapsułek: proszek barwy białej do kremowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Abilium jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.
- Abilium 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).
- Abilium jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Schizofrenia: zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Abilium to 10 mg lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Produkt należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków.

Abilium jest skuteczny w dawkach od 10 mg 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 to 15 mg aripiprazolu 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 dobową nie może być większa niż 30 mg.

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

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: zalecana dawka produktu Abilium to 10 mg na dobę, podawane w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując aripiprazol 1mg/ml roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Jeśli jest to konieczne, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1).

Abilium jest skuteczny w przedziale dawek od 10 mg do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności dla dawek dobowych większych niż 10 mg, choć u niektórych pacjentów zastosowanie większych dawek może być korzystne.

Abilium nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat z powodu braku wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (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 Abilium to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując aripiprazol roztwór doustny, 1 mg/ml) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy, konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może być dłuższy niż 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności leczenia po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a po podaniu dawki dobowej 30 mg znacząco zwiększa się częstość występowania istotnych działań niepożądanych, włączając zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), takimi jak senność, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8).

Z tego powodu dawki większe niż 10 mg na dobę można stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Młodszy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z aripiprazolem. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Abilium u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

Tiki związane z zespołem Tourette'a: dotychczas nie określono 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 stosowania.

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 ciężką niewydolnością wątroby. W tej grupie pacjentów dawkowanie należy ustalać ostrożnie. Niemniej, w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby największą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne modyfikowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie została ustalona. Jednakże z powodu większej wrażliwości tej populacji, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to okoliczności kliniczne (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie jest konieczne modyfikowanie dawki aripiprazolu w zależności od płci (patrz punkt 5.2).

Palenie tytoniu

Biorąc pod uwagę metabolizm aripiprazolu, nie jest konieczne modyfikowanie dawki u palaczy (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć w okresie równoczesnego stosowania silnego inhibitora cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6, dawkę aripiprazolu należy z kolei zwiększyć (patrz punkt 4.5).

Dawkę aripiprazolu należy zwiększyć w okresie równoczesnego stosowania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu produktu leczniczego indukującego CYP3A4, dawkę aripiprazolu należy ponownie zmniejszyć do dawki zalecanej (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Produkt Abilium podaje się doustnie, niezależnie od posiłków.

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 w ciągu kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarza.

Próby samobójcze

Występowanie zachowań samobójczych wynika z chorób psychicznych oraz zaburzeń 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 chorobą niedokrwienną w wywiadzie, niewydolnością serca lub zaburzeniami przewodzenia), chorobą naczyń mózgu, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie produktami przeciwnadciśnieniowymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym nadciśnienia 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, przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Abilium należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Wydłużenie odstępu QT

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

Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, w okresie leczenia aripiprazolem niezbyt często zgłaszano dyskinezy wymagające leczenia. Jeśli u pacjentów leczonych produktem Abilium wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie aripiprazolu (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po zakończeniu leczenia aripiprazolem.

Inne objawy pozapiramidowe

W pediatrycznych badaniach klinicznych z zastosowaniem aripiprazolu obserwowano akatyzję oraz parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt Abilium wystąpią przedmiotowe i

podmiotowe objawy 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 przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych zgłaszano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (nieregularne tętno i wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Zgłaszano jednak także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, lub wysoka gorączka niewyjaśnionego pochodzenia, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także aripiprazolem.

Drgawki

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

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

Zwiększona śmiertelność

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

Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego

W tych samych badaniach, u pacjentów 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 jednak statystycznie istotna. W jednym z badań z zastosowaniem ustalonego dawkowania, u pacjentów leczonych aripiprazolem obserwowano jednak istotną zależność między występowaniem działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego a dawką (patrz punkt 4.8).

Produkt Abilium nie jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których występują psychozy związane z demencją.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, niekiedy 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) ani nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu z placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na bezpośrednie porównanie leczenia aripiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, włącznie z aripiprazolem, powinni być monitorowani, 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 w kierunku pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość

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

Zwiększenie masy ciała

Zwiększenie masy ciała, obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, 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 stosujących ten lek. Jeśli stwierdzano zwiększenie masy, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych aripiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z epizodem manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wykazano, że stosowanie aripiprazolu ma związek ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. U młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy kontrolować zwiększenie masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

Dysfagia

Zaburzenia kurczliwości mięśniówki przełyku i aspiracja wynikają ze stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

Podczas przyjmowania aripiprazolu u pacjentów mogą występować nasilone popędy, w szczególności popęd do hazardu i niezdolność do kontrolowania tych popędów. Inne zgłaszane popędy to: zwiększenie popędu seksualnego, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy, obżarstwo lub kompulsywne objadanie się oraz inne impulsywne i kompulsywne zachowania. Ważne, aby lekarze przepisujący lek pytali pacjentów lub opiekunów zwłaszcza o wystąpienie nowego lub nasilonego popędu do hazardu, popędów seksualnych, kompulsywnej potrzeby wydawania pieniędzy, obżarstwa,

czy kompulsywnego objadania się, lub innych popędów podczas leczenia aripiprazolem. Należy pamiętać, że objawy zaburzenia kontroli impulsów mogą być związane z chorobą podstawową; jednak w niektórych przypadkach zgłaszano ustąpienie popędów po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. Zaburzenia kontroli impulsów mogą zaszkodzić pacjentowi lub innym, jeśli nie zostaną rozpoznane. Lekarz rozważy zmianę dawki lub odstawienie produktu, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy podczas przyjmowania aripiprazolu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci ze współistniejącym ADHD

Pomimo wysokiej częstości współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania aripiprazolu oraz substancji psychoaktywnych działających pobudzająco są bardzo ograniczone; dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność w okresie jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

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).

Produkt leczniczy Abilium zawiera sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny α_1 , aripiprazol może nasilać działanie niektórych leków przeciwnadciśnieniowych.

Ze względu na pierwotne działanie aripiprazolu na OUN, należy zachować ostrożność, jeśli aripiprazol jest przyjmowany razem z alkoholem lub z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN, powodującymi zbliżone działania niepożądane, takie jak zmniejszenie aktywności ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8).

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

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na Abilium

Antagonista receptora H_2 - famotydyna, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania aripiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

Aripiprazol 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 zmodyfikowanych 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 pole pod krzywą AUC aripiprazolu o 107%, podczas gdy C_{max} się nie zmienia. AUC i C_{max} dehydroaripiprazolu, czynnego metabolitu, były zmniejszone odpowiednio o 32% i 47%. Podczas jednoczesnego podawania chinidyny i aripiprazolu, należy zmniejszyć dawkę produktu Abilium o około połowę w stosunku do przepisanej dawki. Inne silne inhibitory grupy enzymów

CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą powodować podobne skutki, dlatego w takich sytuacjach należy podobnie zmniejszyć ich dawkę.

Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa pole pod krzywą AUC i C_{max} aripiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, a AUC i C_{max} dehydroaripiprazolu odpowiednio o 77 % i 43%. W grupie osób o zmniejszonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia aripiprazolu w osoczu, w porównaniu do osób o zwiększonej aktywności CYP2D6.

Po jednoczesnym zastosowaniu ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 z aripiprazolem, zakładane korzyści powinny przeważać ryzyko dla pacjenta.

W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z aripiprazolem, przepisaną dawkę produktu Abilium 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 dawki (patrz punkt 4.2).

Po odstawieniu inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4, dawkę produktu Abilium należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego.

W czasie równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) lub CYP2D6 (np. escytalopramu) z aripiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia aripiprazolu w osoczu.

Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4 w skojarzeniu z doustnym aripiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnia geometryczna C_{max} i pole pod krzywą AUC aripiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania aripiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroaripiprazolu średnia geometryczna C_{max} i pole pod krzywą AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszyły się odpowiednio o 69% i 71% w stosunku do ich wartości podczas leczenia samym aripiprazolem. Dawkę aripiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie stosuje się ten produkt z karbamazepiną. Można się spodziewać, że jednoczesne podawanie aripiprazolu i innych silnych induktorów CYP3A4 (takich, jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) mogą działać podobnie, dlatego dawkę należy podobnie zwiększyć. Po zakończeniu stosowania silnego induktora CYP3A4, dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć do zalecanej.

Walproinian i lit

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

Możliwy wpływ aripiprazolu na inne produkty lecznicze

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

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

Zespół serotoninowy

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie przeprowadzono odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania aripiprazolu u kobiet w ciąży. Zgłaszano wady wrodzone, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z aripiprazolem. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu aripiprazolu na płód (patrz punkt 5.3).

Konieczne jest zalecenie pacjentkom, aby poinformowały lekarza, jeśli w trakcie leczenia aripiprazolem zajądą w ciążę lub planują zajście w ciążę. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań na zwierzętach, nie należy stosować aripiprazolu w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym aripiprazolu) w czasie trzeciego trymestru ciąży znajdują się w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) zespół 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 ze ssaniem. W związku z powyższym noworodki z tej grupy powinny być uważnie monitorowane (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były akatyzja 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 układów i narządów 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy z obrzękiem języka, obrzękiem twarzy, świądem lub pokrzywką)
Zaburzenia endokrynologiczne		Hyperprolaktynemia	Cukrzycowa śpiączka hiperosmotyczna Kwasica ketonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia Anoreksja Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść Lęk Niepokój zwłaszcza ruchowy	Depresja Hiperseksualność	Próby samobójcze, myśli samobójcze i samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczne uzależnienie od hazardu Zaburzenia kontroli impulsów Obżarstwo Kompulsywna potrzeba

			wydawania pieniędzy Poriomania Zachowania agresywne Nadmierne pobudzenie Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Akatyzja Zaburzenia pozapiramidowe Drżenie Bóle głowy Sedacja Senność Zawroty głowy	Późne dyskinezy Dystonia	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS) Drgawki typu <i>grand mal</i> Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Podwójne widzenie Światłowstręt (fotofobia)	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
Zaburzenia serca		Tachykardia	Nagły niewyjaśniony zgon <i>Torsade de pointes</i> Wydłużenie odstępu QT Arytmie komorowe Zatrzymanie akcji serca Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Hipotensja ortostatyczna	Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich) Nadciśnienie tętnicze Omdlenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	Zachłystowe zapalenie płuc Skurcz krtani Skurcz części ustnej gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Niestrawność Nudności Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty		Zapalenie trzustki Dysfagia Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Dyskomfort w obrębie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Niewydolność wątroby Zapalenie wątroby Żółtaczką Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)

			Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGTP) Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Reakcja fotoalergiczna Łysienie Nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Rabdomioliza Bóle mięśniowe Sztywność
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie wydalania moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Zespół odstawienia u niemowląt (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury ciała (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne			Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Dorośli

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

Schizofrenia: w długotrwałym 52-tygodniowym kontrolowanym badaniu u pacjentów leczonych aripiprazolem, ogólnie rzadziej występowały EPS (25,8%), w tym parkinsonizm, akatyzyja, dystonia i dyskineza, niż u do pacjentów leczonych haloperydolem (57,3%). W długotrwałym 26-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, częstość występowania EPS wynosiła 19% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 13,1% u pacjentów otrzymujących placebo. W innym długotrwałym 26-tygodniowym kontrolowanym badaniu częstość występowania EPS wynosiła 14,8% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,1% u pacjentów otrzymujących olanzapinę.

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

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

Akatzja

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

Dystonia

Efekt klasy terapeutycznej: objawy dystonii, długotrwałe, nieprawidłowe kurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów przez kilka pierwszych dni leczenia. Do objawów dystonii należą: kurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Chociaż objawy te mogą występować po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i z większym nasileniem podczas stosowania leków przeciwpyschotycznych pierwszej generacji w 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 między aripiprazolem i placebo dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie istotne zmiany rutynowych parametrów laboratoryjnych i lipidowych (patrz punkt 5.1), nie wykazały klinicznie istotnych, różnic. 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 krótkotrwałym badaniu kontrolowanym placebo, w którym wzięło udział 302 nastolatków (13-17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż w grupie placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$) oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $<1/10$). Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej, był podobny do obserwowanego w badaniu krótkotrwałym 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 ($\geq 1/100$ do $<1/10$).

W zebranej populacji nastolatków (13-17 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 13-17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki aripiprazolu

od 5 mg do 30 mg przez okres maksymalnie do 72 miesięcy, częstość występowania małych stężeń prolaktyny w surowicy u pacjentek (<3 ng/ml) i u pacjentów (<2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 25,6% i 45,0%.

Podczas dwóch długoterminowych badań z udziałem młodzieży (13-17 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: bardzo często ($\geq 1/10$) senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), akatyzja (16,0%) i zmęczenie (11,8%); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) ból w górnej części brzucha, 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 występowania dla dawki 10 mg wynosiła 9,1%, dla dawki 30 mg 28,8%, dla placebo 1,7%); i akatyzja (częstość występowania dla dawki 10 mg wynosiła 12,1%, dla dawki 30 mg 20,3%, dla placebo 1,7%).

Średnie zmiany masy ciała u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I po 12. oraz 30. tygodniu leczenia wynosiły, odpowiednio, dla aripiprazolu 2,4 kg oraz 5,8 kg, a dla placebo 0,2 kg oraz 2,3 kg.

W populacji dzieci i młodzieży senność oraz zmęczenie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, w porównaniu do pacjentów ze schizofrenią.

W populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (10-17 lat), leczonych do 30 tygodni, małe stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 28,0% dziewcząt (<3 ng/ml) i u 53,3% chłopców (<2 ng/ml).

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych aripiprazolem może wystąpić patologiczne uzależnienie od hazardu, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy i obżarstwo lub kompulsywne objadanie się (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 49-21301, 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 aripiprazolu do obrotu zgłaszano przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu przez dorosłych pacjentów w szacowanej dawce do 1260 mg niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszenie czynności 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

Po przedawkowaniu aripiprazolu stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczenie objawowe. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, włączając stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Wiedząc lub podejrzewając przedawkowanie aripiprazolu należy wnikliwie monitorować pacjenta i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

Węgiel aktywny (50 g), podany w godzinę po zażyciu aripiprazolu, zmniejsza C_{max} aripiprazolu o około 41%, a pole pod krzywą AUC o około 51%, co wskazuje na jego skuteczność w leczeniu przedawkowania.

Hemodializa

Pomimo braku informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania aripiprazolu, jest mało prawdopodobne, aby hemodializy były użyteczne w takich sytuacjach, ze względu na znaczny stopień wiązania się aripiprazolu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpowieteczne,
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 D2 i serotoninowego 5HT1a oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego 5HT2a. Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro*

arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoninowych 5HT1a i 5HT2a oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D4, serotoninowych 5HT2c i 5HT7, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H1. Arypiprazol 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 arypiprazolu.

Arypiprazol 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 D2/D3, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Schizofrenia

Wyniki trzech krótkotrwałych badań (4 do 6 tygodni) z kontrolą placebo, z udziałem 1228 dorosłych chorych na schizofrenię, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

Arypiprazol 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 lek, przez 52 tygodnie był podobny w obu grupach (arypiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych arypiprazolem (43%) niż haloperydołem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako wtórne mierniki skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg (MADRS), wskazują na istotną przewagę arypiprazolu nad haloperydołem.

W trwającym 26 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, że leczenie arypiprazolem powoduje rzadsze występowanie nawrotów (34% w grupie leczonych arypiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo).

Zwiększenie masy ciała

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

Stężenia lipidów

W zbiorczej analizie wyników stężeń lipidów pochodzących z kontrolowanych placebo badań klinicznych u dorosłych, arypiprazol nie powodował klinicznie istotnych zmian stężeń cholesterolu

całkowitego, triglicerydów, cholesterolu HDL i cholesterolu LDL.

Prolaktyna

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

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

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I

W dwóch 3-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem zmiennej dawki, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, arypiprazol w monoterapii był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w ciągu 3 tygodni. Badania te dotyczyły pacjentów z objawami lub bez objawów psychotycznych oraz pacjentów z szybką zmianą fazy lub bez szybkiej zmiany fazy (przebieg typu rapid-cycling).

W jednym 3-tygodniowym badaniu, kontrolowanym placebo, z zastosowaniem stałej dawki w monoterapii, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, arypiprazol nie wykazał większej skuteczności niż placebo.

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo oraz innymi substancjami czynnymi, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, arypiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z 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, kontrolowanym placebo, badaniu u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, którzy częściowo nie reagowali na monoterapię litem lub walproinianem przez 2 tygodnie przy terapeutycznych stężeniach w surowicy, zastosowanie arypiprazolu jako dodatkowego leku w większym stopniu zwiększyło skuteczność zapobiegania objawom maniakalnym niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

W 26-tygodniowym, kontrolowanym placebo, badaniu 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, kontrolowanym placebo badaniu, u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga Y-MRS oraz w skali oceny depresji Montgomery-Asberg MADRS z całkowitą liczbą punktów ≤ 12) podczas stosowania arypiprazolu (w dawce 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) jednocześnie z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, wykazano

przewagę stosowania z aripiprazolem 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 wykazano przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Skojarzenie z aripiprazolem wykazało przewagę nad placebo w przypadku drugorzędowego punktu oceny, skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. CGI-BP) nasilenia choroby (mania).

W tym badaniu, pacjenci zostali przydzieleni przez badaczy do badania prowadzonego metodą próby otwartej, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia aripiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju. Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z aripiprazolem lub placebo w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: aripiprazol + lit; aripiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku terapii skojarzonej były następujące: 16% dla grupy stosującej aripiprazol + lit i 18% dla grupy aripiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% dla grupy placebo + lit i 19% dla grupy placebo + walproinian.

Populacja dzieci i młodzieży

Schizofrenia u młodzieży

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

W analizie podgrupy nastoletnich pacjentów w wieku pomiędzy 15 a 17 lat, stanowiącej 74% całkowitej włączonej populacji, w czasie trwania 26-tygodniowego badania prowadzonego na zasadzie próby otwartej obserwowano utrzymywanie się działania.

W badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwającym 60-89 tygodni, które prowadzono z udziałem młodzieży ze schizofrenią (n = 146; w wieku 13-17 lat) występowała statystycznie znamienna 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, 0,242-0,879). 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 (13-14 lat) nie była precyzyjna, odzwierciedlając mniejszą liczebność uczestników w tej grupie (arypiprazol, 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 (arypiprazol, 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 kontrolowanym placebo z udziałem 296 dzieci i młodzieży (10-17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz wyjściowo mieli wynik ≥ 20 w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD.

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

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

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

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat aripiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach z zastosowaniem placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (2 mg -15 mg/dobę), a w drugim stałą dawkę (5 mg, 10 mg lub 15 mg/dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniu otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg/dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg/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). Jednak, nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa dotyczył zwiększenia masy ciała i zmian stężenia prolaktyny. Czas trwania długotrwałego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52 tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (<3 ng/ml) i u chłopców (<2 ng/ml) leczonych aripiprazolem wynosiła odpowiednio, 27/46 (58,7%) i 258/298 (86,6%). W badaniach kontrolowanych placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie aripiprazolu.

Aripiprazol badano także w długoterminowym badaniu podtrzymującym, kontrolowanym placebo. Po 13-26-tygodniowej stabilizacji z zastosowaniem aripiprazolu (w dawkach 2 mg - 15 mg/dobę), pacjenci z trwałą odpowiedzią albo kontynuowali leczenie aripiprazolem, albo 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). Średnie zwiększenie masy ciała w fazie stabilizacji (do 26 tygodni) z zastosowaniem aripiprazolu wynosiło 3,2 kg, natomiast w drugiej fazie badania (16 tygodni) obserwowano dalszy średnie zwiększenie o 2,2 kg dla aripiprazolu w porównaniu do 0,6 kg dla placebo. Objawy pozapiramidowe były zgłaszane głównie w fazie stabilizacji u 17% pacjentów, z drgawkami stanowiącymi 6%.

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

Skuteczność 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 zastosowaniem 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 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/dobę do 20 mg/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 krótkotrwałych nie określono klinicznego znaczenia wyników dotyczących skuteczności, biorąc pod uwagę działanie terapeutyczne w porównaniu do istotnego wpływu efektu placebo i niejasne skutki w zakresie funkcjonowania psychospołecznego. Brak danych z badań długotrwałych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

Europejska Agencja Leków wstrzymała 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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Aripiprazol jest rozmieszczany w całym organizmie, pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 l/kg, co 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. 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 aripiprazolu, a N-dealkilacja jest katalizowana przez CYP3A4. Główną cząsteczką czynną znajdującą się w krążeniu ogólnym jest sam aripiprazol. W stanie stacjonarnym czynny metabolit, dehydroaripiprazol, stanowi około 40% pola pod krzywą AUC aripiprazolu w osoczu.

Eliminacja

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

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

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

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka arypiprazolu i dehydroarypiprazolu u dzieci w wieku od 10 do 17 lat była podobna do farmakokinetyki u dorosłych, po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Palenie tytoniu

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

Rasa

Populacyjne badanie farmakokinetyczne nie wykazało 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 niewydolność wątroby wpływała istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 chorych z marskością wątroby typu C, co jest liczbą niewystarczającą do wyciągnięcia wniosków dotyczących zdolności metabolicznych tych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie po podaniu dawek lub przy stopniu narażenia wyraźnie przekraczającym maksymalne dawki lub narażenie występujące u ludzi, co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone lub nie występuje w praktyce klinicznej. Obserwacje te obejmują: zależny od dawki toksyczny wpływ na nadnercza (gromadzenie barwnika lipofuscyny i (lub) obumieranie komórek miąższowych) stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach podawania aripiprazolu w dawce od 20 mg do 60 mg/kg mc./dobę (średnia wartość pola pod krzywą AUC w stanie stacjonarnym przekraczała od 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 aripiprazolu w żółci małp, którym wielokrotnie podawano doustnie dawki leku od 25 mg do 125 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była od 1 do 3 razy większa niż wartość występująca u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub 16 do 81 razy większa 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 zastosowaniem dawki wielokrotnej u młodych szczurów i psów profil toksyczności aripiprazolu był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. Brak dowodów 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 pola pod krzywą 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

Abilium, 10 mg

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Karmin (E 120)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Abilium, 15 mg

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii trójwarstwowej OPA/Aluminium/PVC i folia Aluminiowa, umieszczony w tekturowym pudełku.

Jeden blister zawiera 7 kapsułek.

Opakowanie jednostkowe zawiera 2 lub 4 lub 8 blisterów.

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

pharma2pharma Sp. z o.o.
ul. Klaudyny 38/117

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Abilium, 10 mg: 25686

Abilium, 15 mg: 25687

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

Abilium, 10 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 grudzień 2019 r.

Abilium, 15 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 grudzień 2019 r.

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