

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arypiprazol Glenmark, 5 mg, tabletki
Arypiprazol Glenmark, 10 mg, tabletki
Arypiprazol Glenmark, 15 mg, tabletki
Arypiprazol Glenmark, 30 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg aripiprazolu.
Każda tabletką zawiera 10 mg aripiprazolu.
Każda tabletką zawiera 15 mg aripiprazolu.
Każda tabletką zawiera 30 mg aripiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Arypiprazol Glenmark, 5 mg, tabletki: 31,6 mg laktozy w tabletkę
Arypiprazol Glenmark, 10 mg, tabletki: 63,2 mg laktozy w tabletkę
Arypiprazol Glenmark, 15 mg, tabletki: 94,8 mg laktozy w tabletkę
Arypiprazol Glenmark, 30 mg, tabletki: 189,5 mg laktozy w tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Arypiprazol Glenmark, 5 mg to okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki (około 5 mm) z wytłoczonym oznaczeniem „ARZ” po jednej stronie i liczbą „5” po drugiej stronie.

Arypiprazol Glenmark, 10 mg to podłużne, obustronnie wypukłe, różowe tabletki (około 8 mm × 4 mm) z wytłoczonym oznaczeniem „ARZ” i liczbą „10” po jednej stronie.

Arypiprazol Glenmark, 15 mg to okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte tabletki (około 7 mm) z wytłoczonym oznaczeniem „ARZ” i liczbą „15” po jednej stronie.

Arypiprazol Glenmark, 30 mg to okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe tabletki (około 9 mm) z wytłoczonym oznaczeniem „ARZ” i liczbą „30” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Arypiprazol Glenmark jest wskazany w leczeniu schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

Produkt leczniczy Arypiprazol Glenmark 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).

Produkt leczniczy Arypiprazol Glenmark 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 Arypiprazol Glenmark to 10 lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę, podawana raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. Produkt leczniczy Arypiprazol Glenmark jest skuteczny w dawkach od 10 do 30 mg na dobę. Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobową 15 mg, jednak u niektórych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg.

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I: zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Arypiprazol Glenmark to 15 mg podawana raz na dobę, niezależnie od posiłków jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg.

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

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: zalecana dawka produktu leczniczego Arypiprazol Glenmark to 10 mg na dobę podawana raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując arypiprazol w postaci roztworu doustnego, 1 mg/ml) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Jeśli to właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Arypiprazol Glenmark jest skuteczny w przedziale dawek od 10 do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności dla dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż u niektórych pacjentów większa dawka może być korzystna.

Produktu leczniczego Arypiprazol Glenmark nie zaleca się stosować 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 leczniczego Arypiprazol Glenmark to 10 mg na dobę, podawana raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując arypiprazol w postaci roztworu doustnego, 1 mg/ml) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy, konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może być dłuższy niż 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności leczenia po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobową wynoszącą 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, w tym z objawami pozapiramidowymi (ang. *extrapyramidal symptoms*, EPS), sennością, zmęczeniem oraz zwiększeniem masy ciała (patrz punkt 4.8). W związku z tym dawki większe niż 10 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych sytuacjach oraz pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

U młodszych pacjentów ryzyko działań niepożądanych związanych z arypiprazolem jest większe. Dlatego produktu leczniczego Arypiprazol Glenmark nie zaleca się stosować 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. Dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest 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. Dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest wystarczających danych do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów należy ostrożnie ustalać dawkowanie. Jednak, w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby największą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i w epizodach manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I nie zostały zbadane u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwala na to ocena kliniczna (patrz punkt 4.4).

Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci (patrz punkt 5.2).

Osoby palące tytoń

Biorąc pod uwagę metabolizm aripiprazolu nie ma konieczności dostosowania dawki u osób palących (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć podczas jednoczesnego podawania leku o silnym działaniu hamującym na cytochrom 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 jednoczesnego podawania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, dawkę aripiprazolu należy z kolei zmniejszyć do zalecaniej (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aripiprazol Glenmark jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny mogą być stosowane alternatywnie do tabletek u pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu tabletek (patrz także punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna w wywiadzie, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgu, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym postępującego lub złośliwego. Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia aripiprazolem i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Wydłużenie odstępu QT

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

Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, w trakcie leczenia aripiprazolem niezbyt często zgłaszano wymagające interwencji dyskinezy. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjenta leczonego aripiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

Inne objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych dzieci i młodzieży z zastosowaniem aripiprazolu obserwowano akatyzję oraz objawy choroby Parkinsona. Jeśli u pacjenta przyjmującego aripiprazol wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz wprowadzenie ścisłej kontroli klinicznej.

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych, rzadko zgłaszano NMS w czasie leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (nieregularne tętno i wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jednak, obserwowano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli u pacjenta wystąpią wyżej wymienione objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z NMS lub wysoka gorączka niewyjaśnionego pochodzenia, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także aripiprazolem.

Napady drgawek

W badaniach klinicznych, niezbyt często zgłaszano napady drgawek w czasie leczenia aripiprazolem. Dlatego należy zachować ostrożność stosując aripiprazol u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub, u których występują stany kliniczne wiążące się ze skłonnością do takich napadów (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

Zwiększona śmiertelność

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

Działania niepożądane związane z krążeniem mózgowym

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

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozami związanymi z demencją.

Hiperglikemia i cukrzyca

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

Nadwrażliwość

Podczas stosowania aripiprazolu, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości z 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 leku do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących aripiprazol. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia czynności tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych aripiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z epizodem maniakałnym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wykazano, że stosowanie aripiprazolu wiąże się ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. U młodzieży z epizodem maniakałnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, należy kontrolować przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

Dysfagia

Spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji są związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

Podczas przyjmowania aripiprazolu u pacjentów mogą występować zwiększone popędy, w szczególności popęd do hazardu i niezdolność do kontrolowania tych popędów. Inne zgłaszane popędy obejmują: zwiększenie popędów seksualnych, kompulsywną potrzebę wydawania pieniędzy, obżarstwo lub kompulsywne objadanie się oraz inne impulsywne i kompulsywne zachowania. Ważne jest, aby lekarze przepisujący lek pytali pacjentów lub opiekunów w szczególności o pojawienie się nowego lub zwiększonego popędu do hazardu, popędów seksualnych, kompulsywnej potrzeby wydawania pieniędzy, obżarstwa lub kompulsywnego objadania się, lub innych popędów podczas leczenia aripiprazolem. Należy pamiętać, że objawy zaburzenia kontroli impulsów mogą być związane z chorobą podstawową; jednak w niektórych przypadkach zgłaszano ustąpienie popędów po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. Zaburzenia kontroli impulsów mogą zaszkodzić pacjentowi lub innym, jeśli nie zostaną rozpoznane. Lekarz rozważy zmianę dawki lub odstawienie leku, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy podczas przyjmowania aripiprazolu (patrz punkt 4.8).

Laktoza

Produkt leczniczy Aripiprazol Glenmark zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą, wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Pacjenci ze współistniejącym ADHD

Pomimo wysokiej częstości współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania aripiprazolu oraz substancji psychoaktywnych działających pobudzająco są bardzo ograniczone; dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność podczas podawania tych leków jednocześnie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny alfa-1, aripiprazol może nasilać działanie niektórych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Ze względu na pierwotne działanie aripiprazolu na OUN, należy zachować ostrożność, jeśli aripiprazol przyjmuje się 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, jeśli aripiprazol stosuje się jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na aripiprazol

Famotydyna, antagonist receptoru H_2 , hamuje uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania aripiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

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

Chinidyna i inne inhibitory CYP2D6

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wykazały, że silny inhibitor enzymu CYP2D6 (chinidyna) zwiększa AUC aripiprazolu o 107%, podczas gdy C_{max} nie zmienia się. AUC i C_{max} dehydroaripiprazolu, czynnego metabolitu, były zmniejszone odpowiednio o 32% i 47%. Podczas jednoczesnego podawania chinidyny i aripiprazolu, należy zmniejszyć dawkę aripiprazolu o około połowę w stosunku do przepisanej dawki. Inne silne inhibitory grupy enzymów CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą wykazywać podobne działanie i dlatego należy podobnie zmniejszyć dawkę.

Ketokonazol i inne inhibitory CYP3A4

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa 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 obniżonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie

silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia aripiprazolu w osoczu, w porównaniu do osób o podwyższonej aktywności CYP2D6.

Jeśli ketokonazol albo inny silny inhibitor CYP3A4 stosuje się jednocześnie z aripiprazolem, spodziewane korzyści powinny przeważać potencjalne ryzyko dla pacjenta. Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu z aripiprazolem, przepisaną dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne produkty lecznicze silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą wykazywać podobne skutki i dlatego należy również zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

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

Podczas jednoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazem) lub CYP2D6 (np. escitalopram) z aripiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia aripiprazolu w osoczu.

Karbamazepina i inne produkty lecznicze 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 AUC aripiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w porównaniu do wartości tych parametrów podczas stosowania aripiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroaripiprazolu średnia geometryczna C_{max} i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszyły się odpowiednio o 69% i 71%, w porównaniu do ich wartości podczas leczenia aripiprazolem w monoterapii.

Należy zatem zastosować podwójną dawkę aripiprazolu, jeśli stosuje się go jednocześnie z karbamazepiną. Można spodziewać się, że jednoczesne podawanie aripiprazolu i innych silnych induktorów CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) może działać podobnie i dlatego należy zwiększyć dawkę. Po zakończeniu podawania silnego induktora CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę aripiprazolu do dawki zalecanej.

Walproinian i lit

Skojarzone stosowanie walproinianu lub soli litu z aripiprazolem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie 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, aripiprazol w dawkach od 10 do 30 mg na dobę nie wywierał istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik deksstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (deksstrometorfan). Ponadto, w badaniach *in vitro*, aripiprazol i dehydroaripiprazol nie zmieniały metabolizmu z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy.

Podczas jednoczesnego podawania aripiprazolu 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 aripiprazol, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe dla tego stanu mogą wystąpić szczególnie podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych serotoninergicznych, takich jak SSRI/SNRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny/inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) lub produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają stężenie aripiprazolu (patrz punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania aripiprazolu

u kobiet w ciąży. Zgłaszano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z aripiprazolem. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu na płód (patrz punkt 5.3). Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadamiania lekarza, jeśli w trakcie leczenia aripiprazolem zajądą w ciążę lub planują zajście w ciążę. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań na zwierzętach, nie należy stosować tego leku w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym aripiprazolu) w trzecim trymestrze 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 stopniem nasilenia oraz czasem trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane ze karmieniem. W związku z tym noworodki należy uważnie monitorować (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią

Aripiprazol przenika do mleka ludzkiego. 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 wpływał na płodność na podstawie danych z badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach kontrolowanych placebo były akatyzyja i nudności, które występowały 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 występowania: 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 ($< 1/10\,000$) i 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 występowania działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń. Z tego względu, częstość występowania takich działań niepożądanych określono jako „nieznana”.

	Często	Niezbyt często	Nie znana
--	--------	----------------	-----------

Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywka)
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Kwasica ketonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia Anoreksja Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaś Lęk Niepokój, zwłaszcza ruchowy	Depresja Hiperseksualność	Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczne uzależnienie od hazardu Zaburzenia kontroli impulsów Obżarstwo Kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy Porioomania Zachowania agresywne Nadmierne pobudzenie Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Akatzja 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	
Zaburzenia serca		Tachykardia	Nagły niewyjaśniony zgon <i>Torsades de pointes</i> Wydłużenie odstępu QT Arytmie komorowe Zatrzymanie akcji serca Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne	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 Żółtaczka Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy (GGTP) Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Reakcja fotoalergiczna Łysienie Nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Sztywność mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury (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 Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Dorośli

Objawy pozapiramidowe (EPS)

Schizofrenia: w długookresowym 52-tygodniowym kontrolowanym badaniu, u pacjentów leczonych aripiprazolem ogólnie rzadziej występowały EPS (25,8%), w tym parkinsonizm, akatyzja, dystonia i dyskineza, niż u pacjentów leczonych haloperydołem (57,3%). W długookresowym 26-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, częstość EPS wynosiła 19% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 13,1% u pacjentów otrzymujących placebo. W innym długookresowym 26-tygodniowym kontrolowanym badaniu

częstość EPS wynosiła 14,8% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,1% u pacjentów otrzymujących olanzapinę.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I

W 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu częstość EPS wynosiła 23,5% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 53,3% u pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu częstość EPS wynosiła 26,6% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 17,6% u pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu oceniającym leczenie podtrzymujące częstość EPS wynosiła 18,2% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 15,7 % u pacjentów otrzymujących placebo.

Akatyzja

W kontrolowanych placebo badaniach częstość akatyzji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wynosiła 12,1% u pacjentów leczonych aripiprazolem i 3,2 % u pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią częstość akatyzji wynosiła 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 podatnych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą skurcze mięśni szyi, czasami prowadzące aż do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Chociaż objawy te mogą pojawić się po zastosowaniu małych dawek, podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji o dużej mocy i większych dawkach objawy te występują częściej i są bardziej nasilone. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i u pacjentów z młodszymi grupami wiekowymi.

Prolaktyna

W badaniach klinicznych w zakresie zatwierdzonych wskazań oraz po wprowadzeniu leku do obrotu, po zastosowaniu aripiprazolu obserwowano zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych (patrz punkt 5.1).

Parametry laboratoryjne

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

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej

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

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

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

Profil bezpieczeństwa 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) zgłaszano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmie i leukopenię.

We wspólnej ocenie populacji młodzieży (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, leczonej przez okres do 2 lat, małe stężenie prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt (<3 ng/ml) i u 48,3% chłopców (<2 ng/ml). W grupie młodzieży (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki aripiprazolu od 5 do 30 mg przez okres maksymalnie do 72 miesięcy, częstość występowania małych stężeń prolaktyny w surowicy kobiet (<3 ng/ml) i mężczyzn (<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 obserwowanego u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), akatyzię (16,0%) i zmęczenie (11,8%) zgłaszano bardzo często ($\geq 1/10$); natomiast ból w górnej części brzucha, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskinezę zgłaszano często ($\geq 1/100$, <1/10).

Następujące działania niepożądane były prawdopodobnie zależne od stosowanej dawki: zaburzenia pozapiramidowe (częstość występowania po zastosowaniu dawki 10 mg wynosiła 9,1%, po dawce 30 mg 28,8%, dla placebo 1,7%) i akatyzię (częstość występowania po zastosowaniu dawki 10 mg wynosiła 12,1%, po dawce 30 mg 20,3%, dla placebo 1,7%).

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

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

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

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy i obżarstwo lub kompulsywne objadanie się mogą wystąpić u pacjentów leczonych aripiprazolem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu zgłaszano u dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce wynoszącej do 1260 mg, które

nie kończyło się zgonem. Możliwe klinicznie istotne zgłaszane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania to letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, tachykardia, nudności, wymioty i biegunka. Ponadto, zgłaszano również przedawkowanie samego aripiprazolu (w dawce do 195 mg) u dzieci, które nie kończyło się zgonem. Możliwe klinicznie istotne zgłaszane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania to senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

Postępowanie po przedawkowaniu

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

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

Hemodializa

Pomimo, że brak jest informacji dotyczących wpływu hemodializy na leczenie przedawkowania aripiprazolu, to jednak jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym sposobem postępowania, ze względu na znaczny stopień wiązania aripiprazolu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I wynika z łącznego działania częściowo agonistycznego na receptor dopaminowy D_2 i serotoninowy $5HT_1$ a oraz działania antagonistycznego na receptor serotoninowy $5HT_{2a}$. Działanie antagonistyczne aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D_2 i D_3 , serotoninowych $5HT_{1a}$ i $5HT_{2a}$ oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D_4 , serotoninowych $5HT_{2c}$ i $5HT_7$, a także receptorów adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H_1 . Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwyty zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych aripiprazolu.

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 krótkookresowych badań (4 do 6 tygodni) z kontrolą placebo, w których udział wzięło 1 228 pacjentów dorosłych ze schizofrenią, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że aripiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

Arypiprazol jest skuteczny w leczeniu podtrzymującym podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą odpowiedź na leczenie. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których uzyskano dobrą odpowiedź na aripiprazol w leczeniu podtrzymującym, w ciągu 52 tygodni był podobny w obu grupach (arypiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych aripiprazolem (43%) niż haloperydołem (30%). Wyniki w skalach ocen stosowanych jako drugorzędowe punkty końcowe badania, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg, wskazały na istotnie większą poprawę w grupie aripiprazolu niż haloperydolu.

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

Przyrost masy ciała

Wyniki badań klinicznych wskazują, że aripiprazol nie powoduje klinicznie istotnego przyrostu masy ciała. Badanie z grupą kontrolną otrzymującą olanzapinę i zastosowaniem podwójnie ślepej próby trwało 26 tygodni, przeprowadzono je w wielu krajach, w którym udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena przyrostu masy ciała. Znacząco mniej pacjentów wykazało zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ wobec pomiaru wyjściowego (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych aripiprazolem ($n = 18$ lub 13 % pacjentów, których wyniki poddawano analizie), w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę ($n = 45$ lub 33 % pacjentów, których wyniki poddawano analizie).

Stężenie lipidów

W zbiorczej analizie wyników stężenia lipidów pochodzących z kontrolowanych placebo badań klinicznych u dorosłych, aripiprazol nie powodował klinicznie istotnych zmian stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu HDL i cholesterolu LDL.

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

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo i z grupą kontrolną zawierającą inną substancję czynną, aripiprazol podawano w monoterapii, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych. Arypiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z litem lub haloperydołem. W 12. tygodniu

arypiprazol powodował kontrolę objawów maniakalnych u podobnej liczby pacjentów co po zastosowaniu litu lub haloperydolu.

W 6-tygodniowym, kontrolowanym placebo, badaniu u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychiatrycznych, którzy tylko częściowo reagowali na monoterapię litem lub walproinianem przez 2 tygodnie po uzyskaniu terapeutycznych stężeń w surowicy. Zastosowanie arypiprazolu jako dodatkowego leku okazało się bardziej skuteczne w zapobieganiu objawów maniakalnych niż zastosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

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

W 52-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą kontrolę objawów (w skali oceny manii Younga Y-MRS oraz w skali oceny depresji Montgomery-Asberg MADRS całkowita liczba punktów ≤ 12) w trakcie stosowania arypiprazolu (w dawce 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, skojarzenie z arypiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (współczynnik ryzyka 0,54), zmniejszając ryzyko o 46% i w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych, zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotom depresji. Skojarzenie z arypiprazolem wykazało przewagę nad placebo w przypadku drugorzędowego punktu oceny, skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. CGI-BP) nasilenia choroby (mania).

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

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

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży

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

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

W 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 psychiatrycznych pomiędzy grupą otrzymującą arypiprazol (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

Arypiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 296 dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz wyjściowo mieli wynik ≥ 20 w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, u 139 pacjentów zdiagnozowano ADHD jako chorobę współistniejącą.

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

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

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

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat arypiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (2-15 mg na dobę), a w drugim stałą dawkę (5, 10 lub 15 mg na dobę)] oraz w jednym 52-tygodniowym badaniu otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od 2 mg na dobę, po tygodniu dawkę zwiększano do 5 mg/dobę, a następnie dawkę zwiększano w odstępach tygodniowych o 5 mg na dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów było w wieku poniżej 13 lat. Arypiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Jednak, nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował przyrost masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długookresowego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania wynosił 52 tygodnie. W zbiorczym zestawieniu wyników badań, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (< 3 ng/ml) i u chłopców (< 2 ng/ml) leczonych arypiprazolem wynosiła odpowiednio 27/46 (58,7%) i 258/298 (86,6%). W badaniach kontrolowanych placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie arypiprazolu.

Arypiprazol badano także w długoterminowym badaniu podtrzymującym, kontrolowanym placebo. Po 13-26 tygodniach etapu stabilizacji po zastosowaniu arypiprazolu (w dawkach 2-15 mg na dobę), pacjenci z ustaloną odpowiedzią na leczenie kontynuowali leczenie arypiprazolem lub też otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Współczynniki Kaplana-Meiera do oceny nawrotów objawów w tygodniu 16. były następujące: 35% w grupie stosującej arypiprazol oraz 52% w grupie placebo; współczynnik ryzyka nawrotu w ciągu 16 tygodni (arypiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średni przyrost masy ciała podczas etapu stabilizacji (do 26 tygodni) po zastosowaniu arypiprazolu wynosił 3,2 kg, natomiast w drugim etapie badania (16 tygodni) obserwowano średni przyrost o 2,2 kg po zastosowaniu arypiprazolu w porównaniu do 0,6 kg dla placebo. Objawy pozapiramidowe zgłaszano głównie podczas etapu stabilizacji u 17% pacjentów, z drgawkami u 6% pacjentów.

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

Skuteczność arypiprazolu oceniano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n = 99, placebo: n = 44) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym i kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem stałej dawki ustalonej na podstawie masy ciała wynoszącej od 5 mg na dobę do 20 mg na dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg. Pacjenci w wieku 7 - 17 lat, przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na skali do oceny tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików

z Yale (*Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale*, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca aripiprazol uzyskała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8 tygodniu leczenia, zmiana wynosiła 13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu do poprawy u pacjentów otrzymujących placebo, u których zmiana wynosiła 7,09.

Skuteczność aripiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) oceniano również po podaniu zmiennych dawek od 2 mg na dobę do 20 mg na dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg, w trwającym 10 tygodni, randomizowanym badaniu w Korei Południowej, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci w wieku 6 - 18 lat przed rozpoczęciem badania uzyskali średni wynik 29 na skali TTS-YGTSS. Pacjenci otrzymujący aripiprazol uzyskali poprawę mierzoną zmianą wyniku o 14,97 na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 10 tygodniu w porównaniu do zmiany wyniku o 9,62 uzyskanego w grupie placebo.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Aripiprazol jest w znacznym stopniu dystrybuowany po 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. W badaniach *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% AUC aripiprazolu w osoczu.

Eliminacja

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Palenie tytoniu

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

Rasa

Populacyjne badanie farmakokinetyczne nie wykazało żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce aripiprazolu zależnych od rasy.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie po podaniu dawek lub narażeniu znacznie przekraczającym maksymalne dawki lub narażenie występujące u ludzi, co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone lub nie ma znaczenia klinicznego. Działanie to obejmuje: zależny od dawki toksyczny wpływ na nadnercza (gromadzenie barwnika lipofuscyny i (lub) obumieranie komórek miąższowych) stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach podawania aripiprazolu w dawce od 20 do 60 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była od 3 do 10 razy wyższa niż wartość u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki) i zwiększenie częstości występowania raka nadnerczy, a także łącznej częstości występowania gruczolaków lub raków nadnerczy u samic szczurów otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była 10 razy wyższa niż wartość u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Największa ekspozycja, po której nie obserwowano powstawania nowotworów u samic szczurów była 7 razy wyższa od ekspozycji u ludzi występującej po stosowaniu zalecanej dawki.

Dodatkowo stwierdzono występowanie kamicy żółciowej, jako następstwo odkładania się sprzężonych związków siarczanowych hydroksymetabolitów aripiprazolu w żółci małp, którym podawano doustnie wielokrotnie dawki leku od 25 do 125 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była od 1 do 3 razy wyższa niż wartość u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub od 16 do 81 razy wyższa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej po przeliczeniu na mg/m² pc.). Jednak stężenie sprzężonych związków siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci człowieka, po zastosowaniu

najwyższej proponowanej dawki 30 mg na dobę, nie przekraczało 6% stężenia stwierdzanego w żółci małą podczas trwającego 39 tygodni badania i jest znacznie mniejsze (6%) niż granica rozpuszczalności określona *in vitro*.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aripiprazol Glenmark, 5 mg:

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Aripiprazol Glenmark, 10 mg i 30 mg:

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Aripiprazol Glenmark, 15 mg:

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium perforowane, podzielne na pojedyncze dawki pakowane w tekturowe pudełko po: 10, 14, 28, 30, 49, 50, 56, 98 lub 100 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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Arypiprazol Glenmark, 5 mg: 22575
Arypiprazol Glenmark, 10 mg: 22576
Arypiprazol Glenmark, 15 mg: 22577
Arypiprazol Glenmark, 30 mg: 22578

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.04.2018