CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aryfrenix, 15 mg, tabletki
Aryfrenix, 30 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aryfrenix, 15 mg, tabletki

Każda tabletka zawiera 15 mg arypiprazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 99,750 mg laktozy jednowodnej na tabletkę.

Aryfrenix, 30 mg, tabletki

Każda tabletka zawiera 30 mg arypiprazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 199,500 mg laktozy jednowodnej na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Aryfrenix, 15 mg, tabletki

Białe, okrągłe (o średnicy 7 mm) tabletki niepowlekane z wytłoczonym napisem „64” po jednej stronie i „H” po drugiej stronie.

Aryfrenix, 30 mg, tabletki

Białe, okrągłe (o średnicy 9 mm) tabletki niepowlekane z wytłoczonym napisem „66” po jednej stronie i „H” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Aryfrenix 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 arypiprazolem (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Aryfrenix 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 Aryfrenix to 10 mg lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę, podawaną w schemacie raz dziennie, niezależnie od posiłków.

Produkt leczniczy Aryfrenix jest skuteczny w dawkach od 10 mg do 30 mg na dobę. Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobowa 15 mg, to jednak u indywidualnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobowa nie powinna być większa niż 30 mg.

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I: zalecana dawka początkowa to 15 mg podawana 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 dobowa nie może być wyższa 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 to 10 mg na dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte 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. W przypadkach gdy zwiększenie dawki jest właściwe, kolejne dawki należy podawać, zwiększając je jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Aryfrenix jest skuteczny w przedziale dawek od 10 mg do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności przy zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż indywidualni pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek.

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

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej: zalecana dawka produktu Aryfrenix to 10 mg na dobę, podawana w schemacie 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 zwiększając 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 po zastosowaniu dawek dobowych wyższych niż 10 mg, a dawka dobowa wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, włączając zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (ang. *extrapyramidal symptoms*, EPS), sennością, zmęczeniem oraz zwiększeniem masy ciała (patrz punkt 4.8). Z tego powodu dawki wyższe niż 10 mg na dobę należy

stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

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

Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne 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 arypiprazolu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Aktualne 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. Niemniej jednak, w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby najwyższą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 5.2).

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

Pacjenci w podeszłym wieku:
Bezpieczeństwo i skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii lub epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I nie została zbadana u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów, należy rozważyć zastosowanie niższej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to czynniki kliniczne (patrz punkt 4.4).

Płeć:
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki arypiprazolu u kobiet w porównaniu z dawkami stosowanymi u mężczyzn (patrz punkt 5.2).

Osoby palące tytoń:
Biorąc pod uwagę metabolizm arypiprazolu nie ma konieczności dostosowania dawki u osób palących (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji:
Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania arypiprazolu z produktem o silnym działaniu hamującym w stosunku do cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy ponownie zwiększyć dawkę arypiprazolu (patrz punkt 4.5).

Dawkę arypiprazolu należy zwiększyć w przypadku równoczesnego podawania arypiprazolu z produktami silnie indukującymi CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy ponownie zmniejszyć do zalecanej (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania
Produkt leczniczy Aryfrenix, tabletki jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny można stosować jako alternatywę dla tabletek arypiprazolu u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek arypiprazolu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe:
Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną 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 żylnej 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 arypiprazolem i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Wydłużenie odstępu QT:
W badaniach klinicznych arypiprazolu, częstość występowania przypadków wydłużenia odstępu QT była porównywalna z placebo. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.8).

Późne dyskinezy:
W badaniach klinicznych trwających rok lub krócej, podczas leczenia arypiprazolem niezbyt często zgłaszano występowanie dyskinez wymagających interwencji. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych arypiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie arypiprazolu (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

Inne objawy pozapiramidowe:
W pediatrycznych badaniach klinicznych arypiprazolu obserwowano akatyzję oraz parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego arypiprazol 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 po podaniu leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych, zgłaszano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia arypiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni,

zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (nieregularne tętno i wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Zgłaszano jednak także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli wystąpiły u pacjenta wyżej wymienione objawy podmiotowe i przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także arypiprazolem.

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

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

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

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

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

Hiperglikemia i cukrzyca:
U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, zgłaszano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką, z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynnikami ryzyka, które mogą predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z arypiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzycy) lub nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia pacjentów arypiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, 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 monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość:

Po zastosowaniu arypiprazolu, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami alergicznymi (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 arypiprazolu do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących ten lek. Jeśli stwierdzano zwiększenie masy ciała, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia czynności tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych arypiprazol 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 arypiprazolu ma związek ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. U młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy monitorować przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

Dysfagia:
Zaburzenia kurczliwości mięśniówki przełyku i aspiracja są związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym arypiprazolu. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów:
U pacjentów przyjmujących arypiprazol mogą występować zwiększone popędy, w szczególności popęd do hazardu i niezdolność do kontrolowania tych popędów. Inne zgłaszane popędy obejmują: zwiększenie popędów seksualnych, kompulsywną potrzebę wydawania pieniędzy, obżarstwo lub kompulsywne objadanie się oraz inne impulsywne i kompulsywne zachowania. Ważne jest, aby lekarze przepisujący lek pytali pacjentów lub opiekunów w szczególności o pojawienie się nowego lub zwiększonego popędu do hazardu, popędów seksualnych, kompulsywnej potrzeby wydawania pieniędzy, obżarstwa lub kompulsywnego objadania się, lub innych popędów podczas leczenia arypiprazolem. Należy pamiętać, że objawy zaburzenia kontroli impulsów mogą być związane z chorobą podstawową; jednak w niektórych przypadkach zgłaszano ustąpienie popędów po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu. 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 arypiprazolu (patrz punkt 4.8)

*Pacjenci ze współistniejącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej (*ang. *attention deficit hyperactivity disorder,* ADHD*)*:
Pomimo wysokiej częstości współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania arypiprazolu oraz stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów leczniczych jednocześnie.

Upadki:
Arypiprazol może powodować senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i czuciową, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka i rozważyć zmniejszenie dawki początkowej (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych; patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Aryfrenix zawiera laktozę jednowodną:
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na arypiprazol
Antagonista receptora H_2-famotydyna, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania arypiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4, ale nie enzymy CYP1A. W związku z tym nie jest wymagane 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 arypiprazolu o 107%, podczas gdy C_{max} nie zmienia się. AUC i C_{max} dehydroarypiprazolu, aktywnego metabolitu, były zmniejszone odpowiednio o 32% i 47%. Podczas jednoczesnego podawania chinidyny i arypiprazolu, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu 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 inhibitory CYP3A4
Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa AUC i C_{max} arypiprazolu odpowiednio o 63% i 37%. AUC i C_{max} dehydroarypiprazolu wzrosły odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o obniżonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia arypiprazolu w osoczu, w porównaniu do osób o podwyższonej aktywności CYP2D6. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z arypiprazolem, spodziewane korzyści powinny przeważyć potencjalne ryzyko dla pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z arypiprazolem, przepisaną dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

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

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

Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4
Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4 w skojarzeniu z doustnym arypiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnia geometryczna C_{max} i AUC arypiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania arypiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku

dehydroarypiprazolu średnia geometryczna C_{max} i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas leczenia samym arypiprazolem.

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

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

Możliwy wpływ arypiprazolu na inne produkty lecznicze

W czasie badań klinicznych, dawki arypiprazolu od 10 mg do 30 mg na dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik dekstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (dekstrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro*, arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy.
Podczas jednoczesnego podawania arypiprazolu z walproinianem, litem lub lamotryginą nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany w stężeniach walproinianu, litu lub lamotryginy.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak jest odpowiednich i odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Zgłaszano wady wrodzone; jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu na płód (patrz punkt 5.3). Pacjentki muszą być poinformowane o konieczności powiadomienia swojego lekarza, jeśli w trakcie leczenia arypiprazolem zajdą w ciąże lub planują zajście w ciążę. Ze względu na niewystarczające informacje dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań reprodukcji na zwierzętach, ten produkt leczniczy nie może być stosowany w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym arypiprazolu) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia, które po porodzie mogą różnić się ciężkością przebiegu oraz czasem trwania. Zgłaszano przypadki pobudzenia, wzmożonego napięcia, obniżonego napięcia, drżenia, senności, zespołu zaburzeń oddechowych lub zaburzeń związanych z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane (patrz punkt 4.8).

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Arypiprazol wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 akatyzja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych arypiprazolem podawanym doustnie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem arypiprazolem 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 oraz częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W danej grupie częstości, działania niepożądane podano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można określić częstości działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ pochodzą one z raportów spontanicznych. Z tego względu częstość takich działań niepożądanych jest określana jako „nieznana”.

	Często	**Niezbyt często**	**Nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd alergiczny lub pokrzywkę)
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Kwasica ketonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia Anoreksja

Zaburzenia psychiczne	Bezsenność Lęk Niepokój	Depresja Hiperseksualność	Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczne uzależnienie od hazardu Zaburzenia kontroli impulsów Obżarstwo Kompulsywne zakupy Poriomania Agresja Pobudzenie Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Akatyzja Zaburzenia pozapiramidowe Drżenie Ból głowy Sedacja Senność Zawroty głowy	Późna dyskineza Dystonia Zespół „niespokojnych nóg”	Złośliwy zespół neuroleptyczny Drgawki typu grand mal Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Podwójne widzenie Światłowstręt	Zaburzenia okulograficzne
Zaburzenia serca		Tachykardia	Nagły niewyjaśniony zgon *Torsades de pointes* Arytmia komorowa Zatrzymanie akcji serca Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne	Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich) Nadciśnienie tętnicze Omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	Aspiracyjne zapalenie płuc Skurcz krtani Skurcz jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Niestrawność Nudności Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty		Zapalenie trzustki Dysfagia Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Dyskomfort w żołądku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Niewydolność wątroby Zapalenie wątroby Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Reakcja nadwrażliwości na światło Łysienie Nadmierne pocenie się Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Sztywność

Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Zespół odstawienny 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			Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Wydłużenie odstępu QT Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikozylowanej Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Dorośli

Objawy pozapiramidowe (EPS)
Schizofrenia - w długotrwałym 52-tygodniowym kontrolowanym badaniu, u pacjentów leczonych arypiprazolem ogólnie rzadziej występowały EPS (25,8%), w tym parkinsonizm, akatyzja, dystonia i dyskineza, w porównaniu do tych leczonych haloperydolem (57,3%). W długookresowym 26-tygodniowym badaniu z kontrolą placebo, częstość występowania EPS wynosiła 19% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 13,1% u pacjentów otrzymujących placebo. W innym długookresowym 26-tygodniowym kontrolowanym badaniu częstość występowania EPS wynosiła 14,8% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 15,1% u pacjentów otrzymujących olanzapinę.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I - w 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu częstość występowania EPS wynosiła 23,5% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 53,3% u pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu częstość występowania EPS wynosiła 26,6% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 17,6% u pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu w leczeniu podtrzymującym, częstość występowania EPS wynosiła 18,2% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 15,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

Akatyzja
W kontrolowanych placebo badaniach częstość występowania akatyzji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wynosiła 12,1% u pacjentów leczonych arypiprazolem i 3,2% u

pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią częstość występowania akatyzji wynosiła 6,2% w grupie arypiprazolu i 3,0% w grupie placebo.

Dystonia
Efekt klasy terapeutycznej: objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące aż 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 o większej ciężkości podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji w dużych mocach i większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

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

Parametry laboratoryjne
Porównania pomiędzy arypiprazolem i placebo dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie klinicznie istotne zmiany w rutynowych parametrach laboratoryjnych i dotyczących lipidów (patrz punkt 5.1) nie wykazały ważnych różnic z medycznego punktu widzenia. Ogólnie przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej) obserwowano u 3,5% pacjentów leczonych arypiprazolem w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież
Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej
W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (od 13 do 17 lat) ze schizofrenią, częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u młodzieży otrzymującej arypiprazol niż u dorosłych otrzymujących arypiprazol (i częściej niż placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często (≥ 1/10), oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne były zgłaszane często (≥ 1/100, < 1/10). Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej, był podobny do obserwowanego w badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo.
Profil bezpieczeństwa w długoterminowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo był podobny z wyjątkiem następujących reakcji, które były zgłaszane częściej, niż w grupie dzieci i młodzieży przyjmujących placebo: często zgłaszano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmię i leukopenię (≥ 1/100, < 1/10).

W zebranej populacji młodzieży (od 13 do 17 lat) ze schizofrenią, leczonej do 2 lat, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt (< 3 ng/ml) i 48,3% chłopców (< 2 ng/ml). W grupie młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki arypiprazolu od 5 do 30 mg przez okres maksymalnie do 72 miesięcy, częstość występowania małego stężenia prolaktyny w surowicy u pacjentek (< 3 ng/ml) i u pacjentów (< 2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 25,6% i 45,0%.
W dwóch długoterminowych badaniach z udziałem młodzieży (od 13 do 17 lat) ze schizofrenią i pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym leczonych arypiprazolem, 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 (≥ 1/10) senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), akatyzja (16,0%) i zmęczenie (11,8%); i często (≥ 1/100, < 1/10) ból w nadbrzuszu, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni i 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. i 30. tygodniu wynosiły odpowiednio dla arypiprazolu 2,4 kg i 5,8 kg, a dla placebo 0,2 kg i 2,3 kg.

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

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

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 arypiprazolem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
W badaniach klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie samego arypiprazolu stwierdzono u dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce dochodzącej do 1260 mg niedoprowadzającej do zgonu. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto otrzymano zgłoszenia przypadkowego przedawkowania samego arypiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie ciężkich z medycznego punktu widzenia zgłoszonych objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

Postępowanie po przedawkowaniu
W przypadku przedawkowania arypiprazolu stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość działania wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Po

potwierdzonym lub podejrzewanym przedawkowaniu arypiprazolu należy objąć ścisłą kontrolą pacjenta i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

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

Hemodializa
Chociaż brak jest informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania arypiprazolu, to jednak jest mało prawdopodobne aby hemodializa była użyteczna w leczeniu przedawkowania, ze względu na znaczny stopień wiązania arypiprazolu 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 arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D_2 i serotoninowego $5HT_{1A}$ oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego $5HT_{2A}$. Antagonistyczne właściwości arypiprazolu 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 D_2 i D_3, serotoninowych $5HT_{1A}$ i $5HT_{2A}$ oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D_4, serotoninowych $5HT_{2C}$ i $5HT_7$, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H_1. 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 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ^{11}C, ligandu receptora D_2/D_3, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Schizofrenia
Wyniki trzech krótkoterminowych badań (4 do 6 tygodni) z kontrolą placebo, w których udział wzięło 1228 dorosłych ze schizofrenią, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol powoduje statystycznie 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 leczenie. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy, przez 52 tygodnie był podobny w obu grupach (arypiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych arypiprazolem (43%) niż haloperydolem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako wtórne mierniki

skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery–Asberg Depression Rating Scale*, MADRS), wskazują na istotną przewagę nad haloperydolem.

W trwającym 26 tygodni kontrolowanym badaniu z użyciem placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, że leczenie arypiprazolem powoduje większe zmniejszenie częstości 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 leczonych olanzapiną z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią i gdzie pierwotnym celem była ocena zwiększenia masy ciała, znacznie mniej pacjentów miało co najmniej 7% przyrost masy ciała wobec 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 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, arypiprazol nie powodował klinicznie istotnych zmian stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (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% u pacjentów otrzymujących 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 obejmowały pacjentów z objawami lub bez objawów psychotycznych oraz pacjentów z szybką zmianą fazy lub bez szybkiej zmiany fazy (przebieg typu rapid-cycling).

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo oraz aktywną monoterapią, 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 haloperydolem. W 12. tygodniu arypiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit lub haloperydol.

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

W 26-tygodniowym badaniu, kontrolowanym placebo, które zostało przedłużone 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 chorobie dwubiegunowej, głównie w zapobieganiu nawrotowi objawów maniakalnych, ale nie wykazał przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji.

W 52-tygodniowym badaniu, kontrolowanym placebo, u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga [ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS] oraz w skali oceny depresji Montgomery-Asberg MADRS całkowita ilość 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, połączenie z arypiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej (współczynnik ryzyka 0,54), zmniejszając ryzyko o 46% i w zapobieganiu nawrotom manii, zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Skojarzenie z arypiprazolem wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego punktu oceny, skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) nasilenia choroby (ang. *Severity of illness*, SOI [mania]).

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

Populacja dzieci i młodzieży

Schizofrenia u młodzieży
Wyniki 6-tygodniowego badania z kontrolą placebo z udziałem 302 nastoletnich pacjentów ze schizofrenią (od 13 do 17 lat), u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol powoduje statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.
W analizie podgrupy nastoletnich pacjentów w wieku od 15 do 17 lat, stanowiącej 74% całkowitej włączonej populacji, w czasie trwania 26-tygodniowego badania 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 od 13 do 17 lat) występowała statystycznie znamienna różnica w

zakresie odsetka nawrotów objawów psychotycznych 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 (od 13 do 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, w którym udział wzięło 296 dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według Podręcznika diagnostyczno-statystycznego zaburzeń psychicznych (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV) dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz mieli wynik ≥ 20 w skali manii według Younga (ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) jako wartość wyjściową. 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 w porównaniu do pacjentów bez ADHD, gdzie nie zaobserwowano różnicy w stosunku do placebo. Zapobieganie nawrotom nie zostało określone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia, wśród pacjentów otrzymujących dawkę 30 mg, były zaburzenia pozapiramidowe (28,3%), senność (27,3%), ból głowy (23,2%) oraz nudności (14,1%). Średni przyrost masy ciała w 30-tygodniowych okresach 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 z użyciem placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (od 2 mg na dobę do 15 mg na dobę), a w drugim stałą dawkę (5 mg, 10 mg lub 15 mg na dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniu otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki 2 mg na dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg na dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg na dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów miało mniej niż 13 lat. 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 długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (< 3 ng/ml) i u chłopców (< 2 ng/ml) leczonych 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-tygodniowej stabilizacji z zastosowaniem arypiprazolu (w dawkach od 2 mg na dobę do 15 mg na dobę), pacjenci z trwałą odpowiedzią albo kontynuowali leczenie arypiprazolem bądź też

otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu w tygodniu 16. były następujące: 35% dla grupy stosującej arypiprazol oraz 52% dla grupy placebo; współczynnik ryzyka nawrotu w ciągu 16 tygodni (arypiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średni przyrost masy ciała w fazie stabilizacji (do 26 tygodni) z zastosowaniem arypiprazolu wyniósł 3,2 kg, natomiast w drugiej fazie badania (16 tygodni) obserwowano dalszy średni wzrost o 2,2 kg dla arypiprazolu w porównaniu do 0,6 kg dla placebo. Objawy pozapiramidowe były zgłaszane głównie w fazie stabilizacji, u 17% pacjentów, z drgawkami stanowiącymi 6,5%.

Tiki związane z zespołem Tourette'a u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2)
Skuteczność arypiprazolu badano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n = 99, placebo: n = 44) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo w schemacie leczenia w grupach z użyciem stałej dawki zależnej od masy ciała od 5 mg do 20 mg na dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku od 7 do 17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (ang. *Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale*, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca arypiprazol wykazywała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8 tygodniu leczenia, która wynosiła 13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu do poprawy odnotowanej u pacjentów otrzymujących placebo i zmiany wynoszącej 7,09.

Skuteczność arypiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Touretta (arypiprazol: n = 32, placebo: n = 29) oceniano również w przypadku podawania zmiennych dawek od 2 mg do 20 mg na dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg w trwającym 10 tygodni, randomizowanym badaniu w Korei Południowej prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci w wieku od 6 do 18 lat uzyskali średni wynik 29 na skali TTS-YGTSS w pomiarze początkowym. Pacjenci otrzymujący arypiprazol wykazywali poprawę mierzoną zmianą wyniku o 14,97 na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 10 tygodniu w porównaniu do poprawy wynoszącej 9,62 w grupie placebo.

W obu wspomnianych badaniach krótkoterminowych nie określono klinicznego znaczenia 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 arypiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

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

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

Osoby 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 zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 pacjentów z marskością wątroby typu C, co jest 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 arypiprazolu w dawce od 20 mg do 60 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 3 do 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki) i zwiększenie częstości występowania raka nadnerczy, a także skojarzonej 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 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 następstwa odkładania się sprzężonych związków siarczanowych hydroksymetabolitów arypiprazolu w żółci małp, którym wielokrotnie podawano doustnie dawki leku od 25 mg do 125 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była od 1 do 3 razy wyższa niż wartość występująca u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub 16 do 81 razy wyższa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej na podstawie przeliczenia mg/m^2 pc). Jednak stężenie sprzężonych związków siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci człowieka, podczas stosowania najwyższej proponowanej dawki 30 mg na dobę, nie przekraczało 6% stężenia stwierdzanego w żółci małp podczas trwającego 39 tygodni badania i jest znacznie niższe (6%) niż granica rozpuszczalności określona *in vitro*.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

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

Tabletki produktu leczniczego Aryfrenix są dostępne w formowanych na zimno blistrach składających się z potrójnie laminowanej folii Poliamid/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 14, 28, 30, 42, 49, 50, 56, 91, 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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15 mg, pozwolenie nr: 26925
30 mg, pozwolenie nr: 26926

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-02-17

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-09-12