

---

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aripiprazole Aurovitas, 15 mg, tabletki

Aripiprazole Aurovitas, 30 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aripiprazole Aurovitas, 15 mg:

Każda tabletki zawiera 15 mg aripiprazolu.

**Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** każda tabletki zawiera 142,58 mg laktozy jednowodnej, 1,50 mg aspartamu, 0,0054 mg alkoholu benzylowego oraz glikol propylenowy.

Aripiprazole Aurovitas, 30 mg:

Każda tabletki zawiera 30 mg aripiprazolu.

**Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** każda tabletki zawiera 285,15 mg laktozy jednowodnej, 3,00 mg aspartamu, 0,0108 mg alkoholu benzylowego oraz glikol propylenowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Aripiprazole Aurovitas, 15 mg: tabletki żółta, okrągła, płaska i gładka po obu stronach, wymiary 9,0 mm ± 0,1 mm .

Aripiprazole Aurovitas, 30 mg: tabletki różowa, okrągła, płaska i gładka po obu stronach, wymiary 10,0 mm ± 0,1 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Aripiprazol 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).

Aripiprazol 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

Aripiprazole Aurovitas jest dostępny w postaci tabletek 15 mg i 30 mg. W celu podawania dawek, których nie można uzyskać stosując ten produkt, należy zastosować odpowiedni, dostępny w obrocie produkt leczniczy zawierający aripiprazol.

### Dorośli

*Schizofrenia:* zalecana dawka początkowa aripiprazolu to 10 mg lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Produkt leczniczy należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. Aripiprazol jest skuteczny w dawkach od 10 mg do 30 mg na dobę. Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobową 15 mg, jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg.

*Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I:* zalecana dawka początkowa to 15 mg aripiprazolu podawane w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów może być korzystne zastosowanie większej dawki. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 30 mg.

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

### Dzieci i młodzież

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

Aripiprazol jest skuteczny w przedziale dawek od 10 mg do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z przyjęcia większych dawek.

Aripiprazol 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 aripiprazolu to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując aripiprazol roztwór doustny 1 mg/mL) przez 2 doby, stopniowo zwiększyć do 5 mg przez kolejne 2 doby, 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 większych niż 10 mg, a dawka dobową wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, włączając zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senność, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8). Z tego powodu dawki większe niż 10 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

---

Młodszy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z aripiprazolem. Z tego powodu aripiprazolu 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. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Nie jest konieczne modyfikowanie dawki u osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Nie ma wystarczających danych do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. W tej grupie pacjentów należy ostrożnie ustalać dawkowanie. Niemniej 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 jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i epizodów maniакаlnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I nie zostało zbadane. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to okoliczności kliniczne (patrz punkt 4.4).

#### *Płeć*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki aripiprazolu u kobiet w porównaniu z dawkami stosowanymi u mężczyzn (patrz punkt 5.2).

#### *Palacze tytoniu*

Biorąc pod uwagę metabolizm aripiprazolu, modyfikacja dawki u palaczy tytoniu nie jest konieczna (patrz punkt 4.5).

#### *Dostosowanie dawki z powodu interakcji*

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć podczas równoczesnego podawania silnego inhibitora cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy ponownie zwiększyć dawkę aripiprazolu (patrz punkt 4.5).

Dawkę aripiprazolu należy zwiększyć podczas równoczesnego podawania środków silnie indukujących cytochrom CYP3A4. Po zakończeniu stosowania induktora CYP3A4 dawkę aripiprazolu należy ponownie zmniejszyć do zalecanej (patrz punkt 4.5).

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Aripiprazole Aurovitas stosuje się doustnie.

U pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu tabletek, może być stosowane alternatywnie produkt Aripiprazole Aurovitas, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny aripiprazolu (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 w okresie kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

#### Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

#### Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych arypiprazolu częstość występowania 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 nie dłużej niż rok, podczas leczenia arypiprazolem niezbyt często zgłaszano występowanie dyskinez wymagające interwencji. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych arypiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8).

#### Inne objawy pozapiramidowe

W pediatrycznych badaniach klinicznych z zastosowaniem arypiprazolu obserwowano akatyzię 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 (NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić po podaniu leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych, rzadko odnotowano występowanie 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. Jednakże, obserwowano też zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także aripiprazolem.

### Drgawki

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

### Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

#### *Zwiększona śmiertelność*

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

#### *Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego*

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

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu psychoz związanych z demencją.

### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z aripiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) 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 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 monitorowani pod względem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

### Nadwrażliwość

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

### Zwiększenie masy ciała

Zwiększenie masy ciała obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, o których wiadomo, że powodują zwiększenie masy ciała, niewłaściwym stylem życia i może prowadzić do ciężkich powikłań. Po wprowadzeniu aripiprazolu do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących ten lek. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczołak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych aripiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z epizodem manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wykazano, że stosowanie aripiprazolu ma związek ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. U młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy kontrolować zwiększenie masy ciała. Jeśli jest znaczące klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

### Dysfagia

Z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu, wiąże się spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

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

U pacjentów przyjmujących aripiprazol mogą występować zwiększone popędy, w szczególności popęd do hazardu i niezdolność do kontrolowania tych popędów. Inne zgłaszane popędy to: zwiększenie popędów seksualnych, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy, obżarstwo lub kompulsywne objadanie się oraz inne impulsywne i kompulsywne zachowania. Ważne jest, aby lekarze, którzy przepisują aripiprazol 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 tym produktem. 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 tego produktu, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy podczas przyjmowania aripiprazolu (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 aripiprazolu oraz stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów jednocześnie.

### Upadki

Aripiprazol może powodować sennaść, 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).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną, sól, aspartam, glikol propylenowy i alkohol benzylowy

Laktoza jednowodna

Aripiprazole Aurovitas 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.

Sól

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

Glikol propylenowy

Ten produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy.

Aspartam

Aripiprazole Aurovitas, 15 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 1,5 mg aspartamu (E 951) w każdej tabletkce. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia. Ten produkt leczniczy nie jest stosowany w tej grupie wiekowej. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią (PKU).

Aripiprazole Aurovitas, 30 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 3 mg aspartamu (E 951) w każdej tabletkce. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia. Ten produkt leczniczy nie jest stosowany w tej grupie wiekowej. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią (PKU).

Alkohol benzylowy

Aripiprazole Aurovitas, 15 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 0,0054 mg alkoholu benzylowego w każdej tabletkce. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny być poinformowane przed zastosowaniem leku, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną). Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Aripiprazole Aurovitas, 30 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 0,0108 mg alkoholu benzylowego w każdej tabletkce. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny być poinformowane przed zastosowaniem leku, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną). Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

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

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

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

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

### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na aripiprazol

Famotydyne, antagonistę receptora  $H_2$ , która hamuje uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania aripiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego. Aripiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, a więc nie jest konieczne stosowanie specjalnych dawek u palaczy tytoniu.

#### *Chinidyna i inne silne inhibitory CYP2D6*

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wykazały, że silny inhibitor enzymu CYP2D6 (chinidyna) zwiększa pole pod krzywą AUC aripiprazolu o 107%, podczas gdy  $C_{max}$  się nie zmienia. AUC i  $C_{max}$  dehydroarypiprazolu, czynnego metabolitu, były zmniejszone odpowiednio o 32% i 47%. W okresie 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 powodować podobne skutki i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkę tego leku.

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

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa pole pod krzywą AUC i  $C_{max}$  aripiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, a AUC i  $C_{max}$  dehydroarypiprazolu odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o zmniejszonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia aripiprazolu w osoczu, w porównaniu do osób o zwiększonej aktywności CYP2D6. Gdy jednocześnie stosuje się ketokonazol lub inne silne inhibitory CYP3A4 z aripiprazolem, zakładane korzyści powinny przeważać ryzyko dla pacjenta.

Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu z aripiprazolem, przepisaną dawkę aripiprazolu 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 aripiprazolu należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem terapii skojarzonej.

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

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

Po jednoczesnym zastosowaniu karbamazepiny z podanym doustnie aripiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnia geometryczna  $C_{max}$  i AUC aripiprazolu 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 tylko arypiprazolem.

Zatem dawkę arypiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną. Można się spodziewać, że inne silne induktory CYP3A4 (takie, jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) mogą działać podobnie i dlatego należy podobnie zwiększyć dawkę. Po zakończeniu podawania silnego induktora CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu do zalecanej.

#### *Walproinian i lit*

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

#### Możliwy wpływ arypiprazolu na inne produkty lecznicze

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

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

#### *Zespół serotoninowy*

Obserwowano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących arypiprazol, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe dla tego stanu mogą wystąpić szczególnie po jednoczesnym zastosowaniu innych leków serotoninergicznych, 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

Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Notowano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu leku na płód (patrz punkt 5.3). Pacjentki muszą być poinformowane o konieczności powiadomienia swojego lekarza, jeśli w trakcie leczenia arypiprazolem zajądą w ciążę lub planują zajście w ciążę. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące obawy wyniki badań na zwierzętach, ten produkt leczniczy nie może być stosowany w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu.

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

### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 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 wymieniono zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W danej grupie działania niepożądane podano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych raportownych po wprowadzeniu do obrotu nie może być określona, ponieważ pochodzą one z raportów spontanicznych. Dlatego ich częstość została określona jako „nie znana”.

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd alergiczny lub pokrzywkę)
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		Hiperprolaktynemia	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna

			Kwasica ketonowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia Anoreksja
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsensowność 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 Poriomania Zachowania agresywne Nadmierne pobudzenie Nerwowość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Aktyzja Zaburzenia pozapiramidowe Drżenie Bóle głowy Sedacja Senność Zawroty głowy	Późne dyskinety Dystonia Zespół „niespokojnych nóg”	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS) Drgawki typu <i>grand mal</i> Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy
<b>Zaburzenia oka</b>	Niewyraźne widzenie	Podwójne widzenie Światłowstręt (fotofobia)	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
<b>Zaburzenia serca</b>		Tachykardia	Nagły niewyjaśniony zgon <i>Torsades de pointes</i> Arytmie komorowe Zatrzymanie akcji serca Bradykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Hipotensja ortostatyczna	Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich) Nadciśnienie tętnicze Omdlenia
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Czkawka	Zachłystowe zapalenie płuc Skurcz krtani Skurcz części ustnej gardła
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Zaparcia Niestrawność Nudności Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty		Zapalenie trzustki Dysfagia Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Dyskomfort w obrębie żołądka
<b>Zaburzenia wątroby</b>			Niewydolność wątroby

<b>i dróg żółciowych</b>			Zapalenie wątroby Żółtaczka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Wysypka Reakcja fotoalergiczna Łysienie Nadmierne pocenie się Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Szttywność
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>			Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			Priapizm
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b>			Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGTP) Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Wydłużenie odstępu QT Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Dorośli

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

*Schizofrenia:* w długookresowym 52-tygodniowym kontrolowanym badaniu, u pacjentów leczonych arypiprazolem ogólnie rzadziej występowały EPS (25,8%), w tym parkinsonizm, akatyzyja, dystonia i dyskineza, niż u pacjentów 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:*

12-tygodniowym kontrolowanym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych arypiprazolem i 53,3% u pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 26,6% pacjentów leczonych arypiprazolem i u 17,6% pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym badaniu, z kontrolą placebo w leczeniu podtrzymującym, przypadki EPS wystąpiły u 18,2% pacjentów leczonych arypiprazolem i 15,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

#### *Akatyzyja*

W kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi akatyzyja występowała u 12,1% pacjentów leczonych arypiprazolem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią przypadki akatyzyji wystąpiły u 6,2% w grupie arypiprazolu i 3,0% w grupie placebo.

#### *Dystonia*

Efekt klasy leków: objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów podczas pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) zaburzenia ruchów języka. Chociaż objawy te mogą pojawiać się po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i o większej ciężkości podczas stosowania leków przeciwpyschotycznych 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 go stosujących 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 istotne zmiany rutynowych parametrów laboratoryjnych i lipidowych (patrz punkt 5.1), nie wykazały medycznie istotnych różnic (patrz punkt 5.1). 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 klinicznym z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (13 - 17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań

niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo): Senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ) oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne były zgłaszane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej, był podobny do obserwowanego w badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo. Profil bezpieczeństwa w długoterminowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo był podobny z wyjątkiem następujących reakcji, które były zgłaszane częściej, niż w grupie dzieci i młodzieży przyjmujących placebo: często zgłaszano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmie i leukopenię ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

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

Podczas dwóch długoterminowych badań z udziałem młodzieży (13-17 lat) ze schizofrenią i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych aripiprazolem, częstość występowania małych stężeń prolaktyny w surowicy u kobiet ( $< 3$  ng/mL) i mężczyzn ( $< 2$  ng/mL) wynosiła odpowiednio 37,0 % i 59,4 %.

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

Częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych u nastoletnich pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I były podobne do tych stwierdzanych u dorosłych z wyjątkiem następujących objawów występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) - senności (23,0%), zaburzeń pozapiramidowych (18,4%), akatyzi (16,0%) i zmęczenia (11,8%); oraz występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): bólu nadbrzusza, przyspieszonej akcji serca, zwiększenia masy ciała, wzmożonego łaknienia, drobnych mimowolnych skurczów mięśni oraz dyskinez.

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 akatyza (częstość występowania dla dawki 10 mg wynosiła 12,1%, dla dawki 30 mg 20,3%, dla placebo 1,7%).

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

W populacji dzieci i młodzieży senność i zmęczenie częściej stwierdzano u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym niż u pacjentów ze schizofrenią.

W populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym przyjmujących aripiprazol nie dłużej niż przez 30 tygodni przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 28,0% dziewcząt ( $< 3$  ng/mL) i 53,3% chłopców ( $< 2$  ng/mL).

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

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano u dorosłych pacjentów przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego arypiprazolu niezakończone zgonem, w szacowanej dawce do 1260 mg. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego arypiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

### Postępowanie po przedawkowaniu

Po przedawkowaniu 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. Wiedząc lub podejrzewając przedawkowanie 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  $C_{max}$  leku o około 41%, a AUC o około 51%, co wskazuje na jego skuteczność w leczeniu przedawkowania.

### Hemodializa

Chociaż brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania arypiprazolu, to jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, by hemodializy były użyteczne w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania się arypiprazolu z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: 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<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>, serotoninowych 5HT<sub>1A</sub> i 5HT<sub>2A</sub> oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D<sub>4</sub>, serotoninowych 5HT<sub>2c</sub> i 5HT<sub>7</sub>, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H<sub>1</sub>. 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 <sup>11</sup>C, ligandu receptora D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, 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 z udziałem 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 lek. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na lek przez 52 tygodnie, był podobny w obu grupach (arypiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych arypiprazolem (43%) niż 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-Åsberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], wskazują na istotną przewagę nad haloperydolem.

W trwającym 26 tygodni badaniu z kontrolą placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią w wyniku leczenia arypiprazolem stwierdzono istotnie większe zmniejszenie częstości nawrotów (34% w grupie leczonych arypiprazolem i 57% w grupie otrzymujących placebo).

##### *Zwiększenie masy ciała*

Wyniki badań klinicznych wskazują, że arypiprazol nie powoduje klinicznie istotnego zwiększenia 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. Pierwotnym celem była ocena zwiększenia masy ciała. W istotnie mniejszej grupie pacjentów leczonych arypiprazolem w porównaniu z otrzymującymi olanzapinę, stwierdzono zwiększenie masy ciała o >7% 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).

##### *Stężenia lipidów*

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

---

całkowitego, triglicerydów, cholesterolu 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 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 hipoprolaktynemii 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 okresie 3 tygodni. Badania te dotyczyły pacjentów z objawami lub bez objawów psychotycznych oraz pacjentów z szybką zmianą fazy lub bez szybkiej zmiany fazy (przebieg typu rapid-cycling).

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo oraz innymi substancjami czynnymi, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z wynikiem dla litu lub haloperydolu. W 12. tygodniu aripiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit lub haloperydol.

W 6-tygodniowym badaniu z kontrolą 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 aripiprazolu jako dodatkowego leku w większym stopniu zwiększyło skuteczność zapobiegania objawom maniakalnym niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

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

W 52-tygodniowym badaniu 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 liczba punktów  $\leq 12$ ) w okresie stosowania aripiprazolu (w dawce od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, z dodatkowe stosowanie aripiprazolu wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej (współczynnik ryzyka 0,54) 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 w wersji dla ChAD (ang. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) nasilenia choroby (mania) (ang. *Severity of illness*, SOI [mania]).

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

Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z arypiprazolem lub placebo w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: arypiprazol + lit; arypiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Współczynniki Kapłana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w terapii skojarzonej były następujące: 16% dla grupy stosującej arypiprazol + lit, 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, w którym udział wzięło 302 nastoletnich pacjentów ze schizofrenią (13 - 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 pomiędzy 15 a 17 lat, stanowiącej 74% całkowitej włączonej populacji, w czasie 26-tygodniowego badania prowadzonego na zasadzie próby otwartej obserwowano utrzymywanie się działania.

W badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwającym 60-89 tygodni, które prowadzono z udziałem młodzieży ze schizofrenią (n = 146; w wieku 13-17 lat) występowała statystycznie znamienna różnica w zakresie odsetka nawrotów objawów psychotycznych pomiędzy grupą otrzymującą 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 z kontrolą placebo z udziałem 296 dzieci i młodzieży (10 - 17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz wyjściowo mieli wynik  $\geq 20$  w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współlistniejącego 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.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących podczas leczenia pacjentów otrzymujących dawkę 30 mg należały zaburzenia pozapiramidowe (28,3%), senność (27,3%), ból głowy (23,2%) oraz nudności (14,1%). Średnie zwiększenie masy ciała w 30-tygodniowym okresie leczenia wynosiło 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 kontrolą placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (2 mg - 15 mg na dobę), a w drugim stałą dawkę (5 mg, 10 mg lub 15 mg na dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniem otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki 2 mg na dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg na dobę, a następnie zwiększanej tygodniowo o 5 mg na dobę do osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów miało mniej niż 13 lat. Arypiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości z Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Nie ustalono jednak znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował zwiększenie masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, 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 z kontrolą placebo średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie arypiprazolu.

Arypiprazol badano także w długoterminowym badaniu podtrzymującym z kontrolą placebo. Po 13 - 26-tygodniowej stabilizacji z zastosowaniem arypiprazolu (w dawkach 2 mg - 15 mg na dobę), pacjenci z trwałą odpowiedzią albo kontynuowali leczenie arypiprazolem, albo otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Współczynniki Kaplana-Meiera dla nawrotu w tygodniu 16. były następujące: 35% dla grupy stosującej arypiprazol oraz 52% dla grupy placebo; współczynnik ryzyka nawrotu w okresie 16 tygodni (arypiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średnie zwiększenie masy ciała w fazie stabilizacji (do 26 tygodni) z zastosowaniem arypiprazolu wynosiło 3,2 kg, natomiast w drugiej fazie badania (16 tygodni) obserwowano dalsze średnie zwiększenie 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 z kontrolą placebo z podwójnie ślełą próbą, w schemacie leczenia w grupach z użyciem stałej dawki zależnej od masy ciała w zakresie dawek od 5 mg do 20 mg na dobę i dawki początkowej 2 mg. Pacjenci byli w wieku 7 - 17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (*Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS*). Grupa pacjentów otrzymująca arypiprazol wykazywała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8 tygodniu leczenia, która wynosiła 13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu do poprawy odnotowanej u pacjentów otrzymujących placebo i zmiany wynoszącej 7,09.

Skuteczność arypiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n = 32, placebo: n = 29) oceniano również po podaniu zmiennych dawek od 2 mg do 20 mg na dobę z dawką początkową 2 mg w trwającym 10 tygodni randomizowanym badaniu z kontrolą placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym w Korei Południowej. Pacjenci w wieku 6 - 18 lat uzyskali średni wynik 29 na skali TTS-YGTSS w porównaniu do wartości początkowej. 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 obydwu wspomnianych badaniach krótkoterminowych nie określono klinicznego znaczenia wyników dotyczących skuteczności, ze względu na wielkość efektu terapeutycznego w porównaniu do istotnego wpływu działania placebo i niejasne skutki w zakresie funkcjonowania psychospołecznego. Brak danych z badań długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań arypiprazolu 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 dobrze się wchłania, maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 3 - 5 godzin po podaniu. Arypiprazol w minimalnym stopniu ulega metabolizmowi przedukładowemu. Bezwzględna dostępność po doustnym podaniu jednej tabletki wynosi 87%. Spożywanie posiłków o dużej zawartości tłuszczu nie wpływa na farmakokinetykę arypiprazolu.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

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

### Dzieci i młodzież

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

## Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### *Palenie tytoniu*

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

### *Płeć*

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

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie gdy dawki lub stopień narażenia wyraźnie przekraczały 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 mięszszowych) stwierdzone u szczurów po 104 tygodniach podawania arypiprazolu w dawce od 20 mg do 60 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość pola pod krzywą AUC w stanie stacjonarnym była większa od 3 do 10 razy od wartości występującej u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki) i zwiększenie częstości występowania nowotworów nadnerczy, a także skojarzonej częstości występowania gruczolaków lub nowotworów nadnerczy u samic szczurów otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była 10 razy większa niż wartość występująca u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki).

Największa ekspozycja nie powodująca powstawania nowotworów u samic szczurów odpowiadała 7-krotnej ekspozycji u ludzi występującej po zastosowaniu zalecanej dawki.

Dodatkowo stwierdzono występowanie kamicy żółciowej, jako następstwo odkładania się siarczanowych sprzężonych związków hydroksylowanych metabolitów arypiprazolu w żółci małp,

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

W badaniach toksykologicznych po podaniu dawki wielokrotnej młodym szczurom i psom, profil toksyczności aripiprazolu był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. Nie ma też dowodów na neurotoksyczność i niepożądany wpływ na rozwój.

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że aripiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Aripiprazol nie zaburzał płodności w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję. Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie płodowej mineralizacji kości, oraz możliwy wpływ teratogeny u szczurów, którym podawano dawki subterapeutyczne (oceniane na podstawie wartości pola pod krzywą AUC) oraz u królików, którym podawano dawki powodujące ekspozycję 3 i 11 razy większą niż wartość AUC występująca w stanie stacjonarnym po podaniu 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**

#### Aripiprazole Aurovitas, 15 mg:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Aspartam (E 951)

Magnezu stearynian (E 470b)

Aromat waniliowy (maltodekstryna, guma arabska (E 414), glikol propylenowy, alkohol benzylowy i aromat waniliowy)

Żelaza tlenek żółty (E 172).

#### Aripiprazole Aurovitas, 30 mg:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Aspartam (E 951)

Magnezu stearynian (E 470b)

Aromat waniliowy (maltodekstryna, guma arabska (E 414), glikol propylenowy, alkohol benzylowy i aromat waniliowy)

Żelaza tlenek czerwony (E 172).

### **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**

Produkt leczniczy Aripiprazole Aurovitas jest dostępny w blistrach z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium pakowanych w pudełka tekturowe zawierające 28 i 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aripiprazole Aurovitas, 15 mg, tabletki: 24150  
Aripiprazole Aurovitas, 30 mg, tabletki: 24151

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2017  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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