

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aripiprazole Accord 5 mg tabletki
Aripiprazole Accord 10 mg tabletki
Aripiprazole Accord 15 mg tabletki
Aripiprazole Accord 30 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aripiprazole Accord 5 mg tabletki
Każda tabletki zawiera 5 mg aripiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki 5 mg zawiera 63 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Aripiprazole Accord 10 mg tabletki
Każda tabletki zawiera 10 mg aripiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki 10 mg zawiera 59 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Aripiprazole Accord 15 mg tabletki
Każda tabletki zawiera 15 mg aripiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki 15 mg zawiera 88 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Aripiprazole Accord 30 mg tabletki
Każda tabletki zawiera 30 mg aripiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki 30 mg zawiera 177 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Aripiprazole Accord 5 mg tabletki
Tabletki w kolorze niebieskim, o długości około 8,1 mm i szerokości około 4,6 mm, o kształcie zmodyfikowanego prostokąta, obustronnie wypukłe, niepowlekane, z wytłoczonym napisem „A5” na jednej stronie i drugą stroną gładką

Aripiprazole Accord 10 mg tabletki
Tabletki w kolorze różowym, o długości około 8,1 mm i szerokości około 4,6 mm, o kształcie zmodyfikowanego prostokąta, obustronnie wypukłe, niepowlekane, z wytłoczonym napisem „A10” na jednej stronie i drugą stroną gładką

Aripiprazole Accord 15 mg tabletki
Tabletki w kolorze żółtym, o średnicy około 7,14 mm, okrągłe, ze ściętymi brzegami, obustronnie wypukłe, niepowlekane, z wytłoczonym napisem „A15” na jednej stronie i drugą stroną gładką

Aripiprazole Accord 30 mg tabletki

Tabletki w kolorze różowym, o średnicy około 9,1 mm, okrągłe, ze ściętymi brzegami, obustronnie wypukłe, niepowlekane, z wytłoczonym napisem „A30” na jednej stronie i drugą stroną gładką

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Aripiprazole Accord jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim 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).

Aripiprazole Accord jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim 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 Aripiprazole Accord to 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę przyjmowaną niezależnie od posiłków.

Aripiprazole Accord jest skuteczny w dawkach od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Choć nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobowo 15 mg, to jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobowo nie może być większa niż 30 mg.

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

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

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: zalecana dawka produktu Aripiprazole Accord to 10 mg na dobę podawana 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 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

W przypadkach, w których 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 na dobę 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.

Aripiprazole Accord 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 Aripiprazole Accord to 10 mg/dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując Aripiprazole Accord roztwór doustny 1 mg/ml) przez 2 dni, stopniowo zwiększać 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 większych niż 10 mg, a dawka dobowo wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych reakcji niepożądanych, w tym zdarzeń związanych z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senności, zmęczenia oraz zwiększenia 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 produkt Aripiprazole Accord nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aripiprazole Accord 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 produktu leczniczego Aripiprazole Accord u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. 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 ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Palacze tytoniu

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

Dostosowanie dawki z powodu interakcji

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aripiprazole Accord jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny mogą być stosowane alternatywnie do tabletek Aripiprazole Accord u pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu tabletek Aripiprazole Accord (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 ciągu od 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 aripiprazolem (patrz punkt 4.8). Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia w wywiadzie), chorobą naczyń mózgu, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub z nadciśnieniem tętniczym, w tym postępującym lub złośliwym. Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żylniej 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 aripiprazolem i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Wydłużenie odstępu QT

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

Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, w trakcie leczenia aripiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez związanych z leczeniem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych aripiprazolem, należy rozważyć

zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

Inne objawy pozapiramidowe

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

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS)

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

Drgawki

W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia aripiprazolem. 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: od 56 do 99 lat), u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, leczonych aripiprazolem, występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 3,5 % w porównaniu do 1,7 % w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były zróżnicowane to większość zgonów wydawała się być związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony) albo z chorobami zakaźnymi (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego

U pacjentów w tych samych badaniach odnotowano działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (np. udar, przejściowe napady niedokrwienia) w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres od 78 do 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 pacjentów z psychozą związaną 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. Czynnikiem 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, włącznie z 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 wystąpienia cukrzyca powinni być regularnie monitorowani pod względem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość

Podczas przyjmowania aripiprazolu, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami reakcji uczuleniowych (patrz punkt 4.8).

Zwiększenie masy ciała

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

Dysfagia

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

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

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

Laktoza

Lek Aripiprazole Accord zawiera laktozę.

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

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

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

Upadki

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na aripiprazol

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

Aripiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, a więc nie jest konieczne stosowanie 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 wartość AUC aripiprazolu o 107 %, podczas gdy wartość C_{max} nie zmienia się. Wartości AUC i C_{max} dehydroarypiprazolu, aktywnego metabolitu, były zmniejszone o 32 % i 47 %. W przypadku 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 sytuacjach należy podobnie zredukować dawkę leku.

Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4

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

W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z arypiprazolem, zakładane korzyści powinny przeważać potencjalne ryzyko dla pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z arypiprazolem, przepisana dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zredukować 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 równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) lub CYP2D6 (np. escitalopramu) z arypiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu.

Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, leku silnie indukującego CYP3A4 w skojarzeniu z doustnym arypiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnie geometryczne wartości 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 średnie geometryczne wartości C_{max} i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69 % i 71 %, w stosunku do ich wartości podczas stosowania arypiprazolu w monoterapii.

Zatem dawkę arypiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną. Można się spodziewać, że podawanie arypiprazolu i innych leków silnie indukujących 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 leku silnie indukującego CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu do zalecanej.

Walproinian i lit

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

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

Zespół serotoninowy

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo

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

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

Karmienie piersią

Arypiprazol/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie 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 (sedacja), senność, omdlenie, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie (patrz punkt 4.8)

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą 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 układ/narząd i częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

| | Często | Niezbyt często | Nieznana |
|---|---|--|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd alergiczny lub pokrzywkę) |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | Hiperprolaktynemia Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi | Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Cukrzycowa kwasica ketonowa |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Cukrzyca | Hiperglikemia | Hiponatremia Anoreksja |
| Zaburzenia psychiczne | Bezsensowność Lęk Niepokój, zwł. ruchowy | Depresja Hiperseksualność | Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczne uzależnienie od hazardu Zaburzenie kontroli impulsów Obżarstwo Kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy Poriomania Zachowania agresywne Nadmierne pobudzenie Nerwowość |
| Zaburzenia układu nerwowego | Aketyzja Zaburzenia pozapiramidowe Drżenie Bóle głowy Sedacja Senność Zawroty głowy | Późne dyskinezy Dystonia Zespół „niespokojnych nóg” | Złośliwy zespół neuroleptyczny Drgawki typu <i>grand mal</i> Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy |
| Zaburzenia oka | Niewyraźne widzenie | Podwójne widzenie Światłowstęt (fotofobia) | Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych |
| Zaburzenia serca | | Tachykardia | Nagły zgon niewyjaśniony <i>Torsades de pointes</i> Arytmia komorowa Zatrzymanie akcji serca Bradykardia |
| Zaburzenia naczyniowe | | Hipotensja ortostatyczna | Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich) Nadciśnienie tętnicze Omdlenia |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Czkawka | Zachłystowe zapalenie płuc Skurcz krtani Skurcz części ustnej gardła |
| Zaburzenia żołądka | Zaparcia | | Zapalenie trzustki |

| | Często | Niezbyt często | Nieznana |
|--|--|-----------------------|---|
| i jelit | Niestrawność Nudności Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty | | Dysfagia Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Dyskomfort w obrębie żołądka |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Niewydolność wątroby Zapalenie wątroby Żółtaczka |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | Wysypka Reakcja fotoalergiczna Łysienie Nadmierne pocenie się Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Szttywność |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | | | Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6) |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | Priapizm |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie | | Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy |
| Badania diagnostyczne | | | Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Wydłużenie odstępu QT Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej |

Opis wybranych działań niepożądanych

Dorośli

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

Schizofrenia: w długookresowym 52-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną, u

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

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I:

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

Akatyzja

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo przypadki akatyzyi u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występowały u 12,1 % pacjentów leczonych aripiprazolem i u 3,2 % pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią liczba przypadków akatyzyi wynosiła 6,2 % w grupie aripiprazolu i 3,0 % w grupie placebo.

Dystonia

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

Prolaktyna

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

Parametry laboratoryjne

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

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj reakcji 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): Profil bezpieczeństwa w długoterminowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo był podobny z wyjątkiem następujących reakcji, które były zgłaszane częściej, niż w grupie dzieci i młodzieży przyjmujących

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

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

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

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

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

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

Częstość występowania i rodzaj reakcji niepożądanych u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: senność (23,0 %), zaburzenia pozapiramidowe (18,4 %), akatyzyja (16,0 %) i zmęczenie (11,8 %) były zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$); natomiast ból w górnej części brzucha, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskineza były zgłaszane często ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

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

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

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

Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy i obżarstwo lub kompulsywne objadanie się może 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 krajowego systemu zgłaszania

wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego arypiprazolu stwierdzono u dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce do 1260 mg niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego 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

W przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. W przypadku potwierdzonego lub podejrzanego przedawkowania arypiprazolu należy objąć pacjenta ścisłą kontrolą i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

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

Hemodializa

Pomimo że 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 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 $5-HT_{1a}$ oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego $5-HT_{2a}$. 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 $5-HT_{1a}$ i $5-HT_{2a}$ oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D_4 , serotoninowych $5-HT_{2c}$ i $5-HT_7$, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H_1 . 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 (od 4 do 6 tygodni) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których udział wzięło 1 228 dorosłych chorych na schizofrenię, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychiatrycznych 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 produkt leczniczy, w ciągu 52 tygodni 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 drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg [ang. Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale, MADRS], wskazują na istotną poprawę w stosunku do nad haloperydolu.

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

Przyrost 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 i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przyrostu masy ciała. U istotnie mniejszej liczby pacjentów leczonych arypiprazolem w porównaniu z otrzymującymi olanzapinę, stwierdzono przyrost masy ciała o co najmniej 7 % w porównaniu z pomiarem początkowym (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych arypiprazolem (n = 18 lub 13 % pacjentów nadających się do oceny), w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę (n = 45 lub 33 % pacjentów nadających się do oceny).

Stężenia lipidów

W zbiorczej analizie wyników stężeń lipidów pochodzących z badań klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo 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 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 hiperprolaktynemii wynosiła 42 dni, a mediana czasu trwania wynosiła 34 dni.

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

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I

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

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz inne substancje czynne, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, 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 prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, którzy częściowo nie reagowali na monoterapię litem lub walproinianem przez 2 tygodnie przy terapeutycznych stężeniach w surowicy, zastosowanie aripiprazolu jako dodatkowego leku w większym stopniu zwiększyło skuteczność zapobiegania objawom maniakalnym niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

W 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które przedłużono o 74 tygodnie, u pacjentów z objawami maniakalnymi, którzy osiągnęli remisję w trakcie stosowania 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 prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga [ang. *Young Mania Rating Scale*, Y-MRS] oraz w skali oceny depresji MADRS z całkowitą ilością punktów ≤ 12) w trakcie stosowania aripiprazolu (w dawce od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, połączenie z aripiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej zmniejszając ryzyko o 46% (współczynnik ryzyka 0,54), i w zapobieganiu nawrotom manii, zmniejszając ryzyko o 65 % (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Zastosowanie aripiprazolu jako dodatkowego leku wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego pomiaru wyniku leczenia w ocenach, 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 za pomocą skojarzenia aripiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju. Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej

stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z aripiprazolem lub placebo w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: aripiprazol + lit; aripiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Odsetki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku zastosowania dodatkowego leku były następujące: 16 % w grupie stosującej aripiprazol + lit i 18 % w grupie stosującej aripiprazol + walproinian, w porównaniu do 45 % w grupie stosującej placebo + lit i 19 % w grupie stosującej placebo + walproinian.

Populacja dzieci i młodzieży

Schizofrenia u młodzieży

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

W badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwającym od 60 do 89 tygodni, które prowadzono z udziałem młodzieży ze schizofrenią (n = 146; w wieku od 13 do 17 lat) występowała statystycznie znamienne różnica w zakresie odsetka nawrotów objawów psychotycznych pomiędzy grupą otrzymującą aripiprazol (19,39 %) a grupą otrzymującą placebo (37,5 %). Punkt szacunkowy współczynnika ryzyka (HR) w całej populacji wynosił 0,461 (95% przedział ufności, od 0,242 do 0,879). W analizach w podgrupach punkt szacunkowy współczynnika ryzyka wynosił 0,495 wśród uczestników w wieku od 13 do 14 lat w porównaniu do 0,454 wśród uczestników w wieku od 15 do 17 lat. Jednak ocena szacunkowa współczynnika ryzyka w grupie młodszych uczestników (od 13 do 14 lat) nie była precyzyjna, odzwierciedlając mniejszą liczebność uczestników w tej grupie (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12) i przedział ufności dla tej oceny szacunkowej (wynoszący od 0,151 do 1,628) uniemożliwiał wyciągnięcie wniosków odnośnie występowania wyniku leczenia. Natomiast 95% przedział ufności dla współczynnika ryzyka w podgrupie starszych uczestników (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) wynosił od 0,242 do 0,879 i dlatego można wyciągnąć wnioski odnośnie wyników leczenia u starszych pacjentów.

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

Aripiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym udział wzięło 296 dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz wyjściowo mieli wynik ≥ 20 w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD. Aripiprazol wykazał przewagę w stosunku do placebo w odniesieniu do zmiany wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu jako wynik całościowy wg Y-MRS. W analizie post-hoc przewaga nad placebo była bardziej wyraźna u pacjentów ze współistniejącym zespołem ADHD w porównaniu do pacjentów bez ADHD, gdzie nie zaobserwowano różnicy w stosunku do placebo. Zapobieganie nawrotom nie zostało określone.

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

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

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat aripiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (od 2 mg na dobę do 15 mg na dobę), a w drugim stałą dawkę (5 mg na dobę, 10 mg na dobę lub 15 mg /dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniem otwartym. Dawkowanie w tych badaniach

rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg/dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75 % pacjentów miało mniej niż 13 lat. Arypiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. *Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*). Jednakże, nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował przyrost masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (< 3 ng/ml) i u chłopców (< 2 ng/ml) leczonych aripiprazolem wynosiła odpowiednio, 27/46 (58,7 %) i 258/298 (86,6 %). W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie aripiprazolu.

Aripiprazol badano także w długoterminowym badaniu leczenia podtrzymującego, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po od 13 do 26-tygodniowej stabilizacji z zastosowaniem aripiprazolu (w dawkach od 2 mg na dobę do 15 mg /dobę), pacjenci z trwałą odpowiedzią albo kontynuowali leczenie aripiprazolem albo otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Odsetki Kaplana-Meiera dla nawrotu w tygodniu 16. były następujące: 35 % dla grupy stosującej aripiprazol oraz 52 % dla grupy placebo; współczynnik ryzyka nawrotu w 16 tygodniu (aripiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średni przyrost masy ciała w fazie stabilizacji (do 26 tygodni) w grupie otrzymującej aripiprazol wynosił 3,2 kg, natomiast w drugiej fazie badania (16 tygodni) obserwowano dalszy średni wzrost o 2,2 kg w grupie otrzymującej aripiprazolu w porównaniu do 0,6 kg w grupie placebo. Objawy pozapiramidowe były zgłaszane głównie w fazie stabilizacji, u 17 % pacjentów, z drgawkami stanowiącymi 6,5 %.

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Arypiprazol jest rozmieszczany w całym organizmie, pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 l/kg, co wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. W stężeniach terapeutycznych arypiprazol i dehydroarypiprazol wiążą się 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. 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 [¹⁴C], stwierdza się odpowiednio 27 % i 60 % podanego pierwiastka radioaktywnego w moczu i kale. Mniej niż 1 % niezmienionego arypiprazolu zostaje wydalone z moczem i około 18 % z kałem.

Dzieci i młodzież

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Palenie tytoniu

Populacyjne badanie farmakokinetyczne nie wykazało żadnych istotnych klinicznie wpływów na farmakokinetykę 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 Childa-Pugha A, B i C) nie wykazały, by zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 chorych z marskością wątroby klasy 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/kg mc. na dobę do 60 mg/kg mc. /dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała od 3 do 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki) i zwiększenie częstości występowania raków nadnerczy, a także skojarzonej częstości występowania gruczolaków lub raków nadnerczy u samic szczurów otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Największa ekspozycja nie powodująca powstawania nowotworów u samic szczurów odpowiadała 7 krotnie większej ekspozycji niż ekspozycja występująca u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki.

Dodatkowo stwierdzono występowanie kamicy żółciowej, jako następstwo odkładania się siarczanowych sprzężonych związków hydroksylowanych metabolitów arypiprazolu w żółci małąp, którym wielokrotnie podawano doustnie dawki leku od 25 mg/kg mc. na dobę do 125 mg/kg mc. /dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była od 1 do 3 razy wyższa niż wartość występująca u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub od 16 do 81 razy wyższa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej na podstawie przeliczenia mg/m² 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 małąp podczas trwającego 39 tygodni badania i jest znacznie mniejsze (6 %) niż granica rozpuszczalności określona *in vitro*.

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

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że arypiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Arypiprazol nie zaburzał płodności w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję. Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie płodowej mineralizacji kości oraz możliwy wpływ teratogeny u szczurów,

którym podawano dawki subterapeutyczne (oceniane na podstawie wartości AUC) oraz u królików, którym podawano dawki powodujące ekspozycję 3 i 11 razy przewyższającą wartość AUC występującą w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek maksymalnych zalecanych u ludzi). Toksyczny wpływ na ciężarne samice obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aripiprazole Accord 5 mg tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Lak aluminiowy z indygotyną (E 132)

Aripiprazole Accord 10 mg / 30 mg tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Aripiprazole Accord 15 mg tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu:

- 30 dni (butelka z HDPE 30 sztuk),
- 100 dni (butelka z HDPE 100 sztuk).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Aripiprazole Accord 5/10/15/30 mg dostępne są w blistrze perforowanym z folii

Aluminium/Aluminium, podzielnym na dawki pojedyncze, w opakowaniach po 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 lub 98 × 1 tabletek.

Tabletki Aripiprazole Accord 5/10/15 mg dostępne są w butelce z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu zawierającej 30 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1045/001- 006, EU/1/15/1045/023 (5 mg)
EU/1/15/1045/007- 012, EU/1/15/1045/024 (10 mg)
EU/1/15/1045/013- 018, EU/1/15/1045/025 (15 mg)
EU/1/15/1045/019- 022, EU/1/15/1045/026 (30 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopad 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 wrzesień 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.07.2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.