

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tractiva, 5 mg, tabletki  
Tractiva, 10 mg, tabletki  
Tractiva, 15 mg, tabletki  
Tractiva, 20 mg, tabletki  
Tractiva, 30 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### *Tractiva 5 mg tabletki*

Każda tabletki zawiera 5 mg arypiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 53 mg laktozy w tabletki.

#### *Tractiva 10 mg tabletki*

Każda tabletki zawiera 10 mg arypiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 107 mg laktozy w tabletki.

#### *Tractiva 15 mg tabletki*

Każda tabletki zawiera 15 mg arypiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 160 mg laktozy w tabletki.

#### *Tractiva 20 mg tabletki*

Każda tabletki zawiera 20 mg arypiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 214 mg laktozy w tabletki.

#### *Tractiva 30 mg tabletki*

Każda tabletki zawiera 30 mg arypiprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 321 mg laktozy w tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

#### Tractiva 5 mg, tabletki:

Okrągła, płaska tabletki barwy jasnoróżowej (średnica 5,3 mm).

#### Tractiva 10 mg, tabletki:

Okrągła, obustronnie wypukła tabletki barwy jasnoróżowej (średnica 7 mm).

#### Tractiva 15 mg, tabletki:

Okrągła, obustronnie wypukła tabletki barwy jasnoróżowej (średnica 8 mm) z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

#### Tractiva 20 mg, tabletki:

Okrągła, płaska tabletki barwy jasnoróżowej (średnica 9 mm) z napisem „20” po jednej stronie i z linią podziału po drugiej stronie. Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

#### Tractiva 30 mg, tabletki:

Okrągła, obustronnie wypukła tabletki barwy jasnoróżowej (średnica 9,5 mm).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tractiva jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

Produkt leczniczy Tractiva jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tractiva jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego występujących 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 Tractiva to 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. Produkt leczniczy Tractiva jest skuteczny w dawkach od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobowo 15 mg, 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 produktu leczniczego Tractiva to 15 mg podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków, jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów może być korzystne zastosowanie większej dawki. Maksymalna dawka 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 arypiprazol w monoterapii lub w terapii skojarzonej, należy kontynuować leczenie ustaloną dawką. 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 Tractiva, to 10 mg na dobę podawane w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując arypiprazol w postaci roztworu doustnego 1 mg/mL, dostępnego od innego podmiotu odpowiedzialnego) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach, gdzie zwiększenie dawki jest właściwe, należy podawać kolejne dawki, zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1). Produkt Tractiva jest skuteczny w przedziale dawek od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności dla dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek.

Produkt leczniczy Tractiva 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 Tractiva to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując arypiprazol w postaci roztworu doustnego 1 mg/mL, dostępnego od innego podmiotu odpowiedzialnego) przez 2 dni, stopniowo zwiększyć do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może być dłuższy niż 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności leczenia po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobową wynoszącą 30 mg jest powiązana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, włączając zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (ang. *Extrapyramidal Symptoms*, 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 doświadczenia działań niepożądanych związanych z arypiprazolem. Z tego powodu produkt Tractiva 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 Tractiva 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 Tractiva 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 dostosowania 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 ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności arypiprazolu w leczeniu schizofrenii lub epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Jednak z powodu większej wrażliwości tej populacji, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to okoliczności kliniczne (patrz punkt 4.4).

##### *Płeć*

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

##### *Palenie tytoniu*

Biorąc pod uwagę metabolizm arypiprazolu, nie ma konieczności dostosowania dawek u osób palących (patrz punkt 4.5).

##### *Dostosowanie dawki z powodu interakcji*

Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy z kolei zwiększyć dawkę arypiprazolu (patrz punkt 4.5). Dawkę arypiprazolu należy zwiększyć w przypadku równoczesnego podawania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy ponownie zmniejszyć do zalecanej (patrz punkt 4.5).

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Tractiva w postaci tabletek jest przeznaczony do przyjmowania doustnego.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny (dostępnego od innego podmiotu odpowiedzialnego) mogą być stosowane zamiast tabletek produktu Tractivia u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek produktu Tractivia (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

#### Zachowania samobójcze

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

#### Wydłużenie odstępu QT

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

#### Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, zgłaszano w trakcie leczenia aripiprazolem niezbyt częste przypadki dyskinez wymagających interwencji. 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 przerwaniu leczenia.

#### 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 (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome, 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 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 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 związane z występowaniem takich napadów (patrz punkt 4.8).

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

#### *Zwiększona śmiertelność*

W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n = 938, średnia wieku: 82,4 lata; zakres: 56-99 lat), u osób 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 infekcyjnymi (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 zakończone zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres 78-88 lat). Ogólnie, w tych badaniach 1,3% wszystkich pacjentów leczonych aripiprazolem zgłaszało działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego w porównaniu do 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. W jednym z tych badań z zastosowaniem ustalonego dawkowania, u pacjentów leczonych aripiprazolem występowała jednak istotna zależność od dawki dla wystąpienia działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (patrz punkt 4.8).

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozami związanymi 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 cukrzycy) ani nieprawidłowych wartości stężenia glukozy w badaniach laboratoryjnych 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 jakimkolwiek lekiem przeciwpsychotycznym, 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 wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani w zakresie 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

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 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 przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest istotny klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

### Dysfagia

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

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

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

### Laktoza

Produkt Tractiva zawierają laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

### Pacjenci ze współistniejącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*)

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

## Upadki

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

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

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny alfa-1, arypiprazol może nasilać działanie niektórych leków przeciwnadciśnieniowych.

Ze względu na pierwotne działanie arypiprazolu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy zachować ostrożność, jeśli arypiprazol jest stosowany 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 arypiprazol równocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.

#### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na arypiprazol

Antagonista receptora H<sub>2</sub> - famotydyna, lek hamujący wydzielanie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania arypiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego. Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A. W związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki u palaczy tytoniu.

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

Wyniki badań klinicznych z udziałem osób zdrowych wykazały, że silny inhibitor enzymu CYP2D6 (chinidyna) zwiększa AUC arypiprazolu o 107%, podczas gdy  $C_{max}$  nie zmienia się. AUC i  $C_{max}$  dehydroarypiprazolu, aktywnego metabolitu, były zmniejszone odpowiednio o 32% i 47%. W przypadku jednoczesnego podawania chinidyny i arypiprazolu, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu o około połowę w stosunku do przepisanej dawki. Inne silne inhibitory enzymów CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą powodować podobne skutki i w takich sytuacjach należy podobnie zmniejszyć dawkę leku.

#### *Ketokonazol i inne inhibitory CYP3A4*

Wyniki badań klinicznych z udziałem osób zdrowych wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa AUC i  $C_{max}$  arypiprazolu odpowiednio o 63% i 37%. AUC i  $C_{max}$  dehydroarypiprazolu zwiększały się odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o wolnym metabolizmie w zakresie CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia arypiprazolu w osoczu w porównaniu do osób o szybkim metabolizmie w zakresie CYP2D6. W przypadku rozważania 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 dawka arypiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne silne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkowanie (patrz punkt 4.2). Po odstawieniu inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego. W czasie równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazem) lub CYP2D6 (np. escytalopram) z arypiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu.

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

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

geometryczna  $C_{max}$  i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas leczenia samym arypiprazolem. W związku z tym dawkę arypiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną. Można się spodziewać, że jednoczesne podawanie arypiprazolu i innych induktorów CYP3A4 (takich, jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca zwyczajnego) mogą działać podobnie i dlatego należy podobnie zwiększyć dawkę. Po zakończeniu podawania silnego induktora CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu do zalecanej.

#### *Walproinian i lit*

Skojarzone 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 mg na dobę do 30 mg na dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik deksstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (deksstrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro*, 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.

W przypadku podawania arypiprazolu z walproinianem, litem lub lamotryginą nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany w stężeniach walproinianu, litu lub lamotryginy.

#### *Zespół serotoninowy*

Obserwowano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących arypiprazol, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe dla tego stanu mogą wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania innych serotoninergicznych produktów leczniczych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i (lub) inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SSRI i (lub) SNRI) 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 odpowiednich i kontrolowanych badań klinicznych dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Zgłaszano 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 produktu na płód (patrz punkt 5.3). Należy poinformować pacjentki o konieczności powiadomienia 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 wątpliwości 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 arypiprazol) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia, które po porodzie mogą różnić się ciężkością oraz czasem trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie mięśni, obniżone napięcie mięśni, 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 i (lub) jego 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

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych placebo badaniach była akatyzyja 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 produktu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ narządów i częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione 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”.

|  | <b>Często</b> | <b>Niezbyt często</b>  | <b>Częstość nieznana</b>   |
|--|---------------|--|--|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |               |  | Leukopenia<br>Neutropenia<br>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<br>Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi | Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna<br>Cukrzycowa kwasica ketonowa  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> | Cukrzyca      | Hiperglikemia  | Hiponatremia<br>Anoreksja  |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>  | Bezsenność<br>Lęk<br>Niepokój ruchowy  | Depresja<br>Hiperseksualność                            | Próby samobójcze<br>Myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4)<br>Patologiczne uzależnienie od hazardu<br>Zaburzenia kontroli impulsów<br>Obżarstwo<br>Kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy<br>Poriomania<br>Zachowania agresywne<br>Nadmierne pobudzenie<br>Nerwowość |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | Akatzja<br>Zaburzenia pozapiramidowe<br>Drżenie<br>Bóle głowy<br>Sedacja<br>Senność<br>Zawroty głowy | Późne dyskinezy<br>Dystonia<br>Zespół niespokojnych nóg | Złośliwy zespół neuroleptyczny<br>Drgawki typu <i>grand mal</i><br>Zespół serotoninowy<br>Zaburzenia mowy   |
| <b>Zaburzenia oka</b>   | Niewyraźne widzenie  | Podwójne widzenie<br>Światłowstręt (fotofobia)          | Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych  |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |  | Tachykardia   | Nagły niewyjaśniony zgon<br><i>Torsades de pointes</i><br>Komorowe zaburzenia rytmu<br>Zatrzymanie akcji serca<br>Bradykardia   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  |  | Hipotensja ortostatyczna                                | Choroba zakrzepowozatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich)<br>Nadciśnienie tętnicze<br>Omdlenia   |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  | Czkawka   | Zachłystowe zapalenie płuc<br>Skurez krtani<br>Skurez części ustnej gardła  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Zaparcia<br>Niestrawność<br>Nudności<br>Nadmierne wydzielanie śliny<br>Wymioty                       |   | Zapalenie trzustki<br>Dysfagia<br>Biegunka<br>Dyskomfort w jamie brzusznej<br>Dyskomfort w obrębie żołądka  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |  |   | Niewydolność wątroby<br>Zapalenie wątroby<br>Żółtaczka  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |  |   | Wysypka<br>Nadwrażliwość na światło<br>Łysienie<br>Nadmierne pocenie się<br>Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami   |

|  |           |  |   |
|--|-----------|--|---|
|  |           |  | ogólnoustrojowymi (ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)   |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |           |  | Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)<br>Bóle mięśniowe<br>Sztywność  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |           |  | Nietrzymanie moczu<br>Zatrzymanie moczu   |
| <b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>                |           |  | Zespół odstawienia 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)<br>Ból w klatce piersiowej<br>Obrzęk obwodowy   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |           |  | Zmniejszenie masy ciała<br>Zwiększenie masy ciała<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)<br>Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGTP)<br>Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej<br>Wydłużenie odstępu QT<br>Zwiększenie stężenia glukozy we krwi<br>Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny<br>Wahania stężenia glukozy we krwi<br>Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej |

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Dorośli

##### *Objawy pozapiramidowe (ang. Extrapyramidal Symptoms, EPS)*

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

*Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I:* w 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu, przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 53,3% pacjentów leczonych haloperidolem. 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 kontrolowanym placebo badaniu w leczeniu podtrzymującym, przypadki EPS stwierdzano u 18,2% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

#### *Akatzja*

W kontrolowanych placebo badaniach przypadki akatzji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występowały u 12,1% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią przypadki akatzji stwierdzano u 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 predysponowanych 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 są bardziej nasilone podczas stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych pierwszej generacji w dużych mocach i większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko występowania ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

#### *Prolaktyna*

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

#### *Parametry laboratoryjne*

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

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej*

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastoletnich pacjentów (13 do 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 i (lub) 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 otwartym 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 działań, które były zgłaszane częściej niż w grupie dzieci i młodzieży przyjmujących placebo: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmie i leukopenię zgłaszano często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

W zbiorczej populacji młodzieży (13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, leczonych do 2 lat, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% kobiet ( $< 3$  ng/mL) i 48,3% mężczyzn ( $< 2$  ng/mL). W grupie młodzieży (13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, otrzymującej aripiprazol w dawkach od 5 mg do 30 mg przez okres do 72 miesięcy, częstość występowania małych 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 (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 działań 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 ( $\geq 1/100$  do < 1/10).

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 akatyzyja (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 2,4 kg i 5,8 kg dla aripiprazolu, a 0,2 kg i 2,3 kg dla placebo.

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

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +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 przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu przez dorosłych pacjentów o szacowanej 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 aripiprazolu (do 195 mg) u dzieci niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

## Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania produktu stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, natlenienia krwi i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość przedawkowania wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Po potwierdzonym lub podejrzanym przedawkowaniu aripiprazolu, należy ściśle kontrolować pacjenta i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

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

## Hemodializa

Pomimo że nie ma informacji dotyczących wpływu hemodializy na leczenie przedawkowania aripiprazolu, to jednak jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była użyteczna w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania aripiprazolu z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I 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 aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_2$  i  $D_3$ , serotoninowych  $5HT_{1a}$  i  $5HT_{2a}$  oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_4$ , serotoninowych  $5HT_{2c}$  i  $5HT_7$ , a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych  $H_1$ . Aripiprazol 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 aripiprazolu.

Aripiprazol 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 wykryto za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Dorośli

###### *Schizofrenia*

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

Aripiprazol jest skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję na leczenie. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których dobra odpowiedź na produkt leczniczy utrzymywała się w ciągu 52 tygodni był podobny w obu grupach (aripiprazol 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, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS), wskazują na istotną przewagę nad haloperydolem.

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

#### *Przyrost masy ciała*

Wyniki badań klinicznych wskazują, że arypiprazol nie powoduje klinicznie istotnego przyrostu masy ciała. W trwającym 26 tygodni podwójnie zaślepionym, badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena przyrostu masy ciała. U istotnie mniejszej liczby pacjentów leczonych arypiprazolem w porównaniu z otrzymującymi olanzapiną, stwierdzono przyrost masy ciała o  $\geq 7\%$  w porównaniu do wartości wyjściowych (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej wyjściowej masie ciała wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych arypiprazolem (n = 18 lub 13% pacjentów, których wyniki poddawano analizie), w porównaniu z olanzapiną (n = 45 lub 33% pacjentów, których wyniki poddawano analizie).

#### *Stężenia lipidów*

W zbiorczej analizie wyników stężeń lipidów pochodzących z kontrolowanych placebo badań klinicznych u dorosłych, arypiprazol nie powodował klinicznie istotnych zmian stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL).

#### *Prolaktyna*

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

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

#### *Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I*

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

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo oraz innymi substancjami czynnymi, u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, arypiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z litem lub haloperydolem. W 12. tygodniu arypiprazol powodował także zmniejszenie objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów jak w przypadku litu lub haloperydolu.

W 6-tygodniowym kontrolowanym placebo, badaniu u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi 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 obecności terapeutycznych stężeń w surowicy, zastosowanie arypiprazolu jako dodatkowego leku w większym stopniu zwiększyło skuteczność zapobiegania objawom maniakalnym niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

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

W 52-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu, u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga [ang. *Young Mania Rating Scale*, Y-MRS [oraz w skali oceny depresji Montgomery-Asberg MADRS z całkowitą ilością punktów  $\leq 12$ ) w trakcie stosowania arypiprazolu (w dawce 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, połączenie z arypiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej (współczynnik ryzyka 0,54) zmniejszając ryzyko o 46% i w zapobieganiu nawrotom manii zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Skojarzenie z arypiprazolem wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego punktu końcowego, skala ogólnego wrażenia klinicznego (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 otwartej fazy badania, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia arypiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju. Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z arypiprazolem lub placebo w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: arypiprazol + lit; arypiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Krzywa Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku terapii skojarzonej były następujące: 16% dla grupy stosującej arypiprazol + lit i 18% dla grupy arypiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% dla grupy placebo + lit i 19% dla grupy placebo + walproinian.

### Dzieci i młodzieży

#### *Schizofrenia u młodzieży*

Wyniki 6-tygodniowego badania z kontrolą placebo, z udziałem 302 nastoletnich pacjentów chorych na schizofrenię (13 do 17 lat), u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne wykazały, że arypiprazol powoduje statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo. W analizie podgrupy nastoletnich pacjentów w wieku pomiędzy 15 a 17 lat, stanowiącej 74% całkowitej włączonej populacji pacjentów, w czasie 26-tygodniowej kontynuacji badania prowadzonego metodą otwartej próby, obserwowano utrzymywanie się działania.

W badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwającym 60 do 89 tygodni, które prowadzono z udziałem młodzieży ze schizofrenią (n=146; w wieku 13 do 17 lat) występowała statystycznie znamienne różnica w zakresie odsetka nawrotów objawów psychotycznych pomiędzy grupą otrzymującą arypiprazol (19,39%) a grupą otrzymującą placebo (37,5%). Punkt szacunkowy współczynnika ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) w całej populacji wynosił 0,461 (95% przedział ufności, 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 (13 do 14 lat) nie była precyzyjna, co wynika z mniejszej liczebności 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 stwierdzonego wyniku leczenia. Natomiast 95% przedział ufności dla współczynnika ryzyka w podgrupie starszych uczestników (arypiprazol, n = 69; placebo, n = 36)



wynosił od 0,242 do 0,879 i dlatego można wyciągnąć wnioski odnośnie wyników leczenia u starszych pacjentów.

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

Arypiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym udział wzięło 296 dzieci i młodzieży (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  $\geq 20$  w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD.

Arypiprazol wykazał przewagę w stosunku do placebo w odniesieniu do zmiany wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu jako wynik całościowy w skali wg Y-MRS. W dalszych analizach przewaga nad placebo była bardziej wyraźna u pacjentów ze współistniejącym 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 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 arypiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (2 mg/dobę do 15 mg/dobę), a w drugim stałą dawkę (5 mg/dobę, 10 mg/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 zbiorczej analizie badań, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt ( $< 3$  ng/mL) i u chłopców ( $< 2$  ng/mL) leczonych arypiprazolem wynosiła odpowiednio, 27/46 (58.7%) i 258/298 (86.6%). W badaniach kontrolowanych placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie arypiprazolu.

Arypiprazol badano także w długoterminowym badaniu podtrzymującym, kontrolowanym placebo. Po 13 do 26 tygodniach stabilizacji z zastosowaniem arypiprazolu (w dawkach 2 mg/dobę do 15 mg/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 ciągu 16 tygodni (arypiprazol/placebo) wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średni przyrost masy ciała w fazie stabilizacji (do 26 tygodni) z zastosowaniem arypiprazolu wynosił 3,2 kg, natomiast w drugiej fazie badania (16 tygodni) obserwowano dalszy średni przyrost 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 występującymi u 6,5%.

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

Skuteczność arypiprazolu badano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n = 99, placebo: n = 44) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo w schemacie leczenia w grupach z użyciem stałej dawki zależnej od masy ciała od 5 mg/dobę do 20 mg/dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku 7 do 17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 w łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (ang. *Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale*, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca arypiprazol wykazywała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od

wyniku początkowego do wyniku w 8. tygodniu leczenia, która wynosiła 13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu do poprawy odnotowanej u pacjentów otrzymujących placebo i zmiany wynoszącej 7,09.

Skuteczność aripiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) oceniano również w przypadku podawania zmiennych dawek od 2 mg/dobę do 20 mg/dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg w trwającym 10 tygodni, randomizowanym badaniu w Korei Południowej prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci w wieku 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 w skali TTS-YGTSS od wartości wyjściowej do wyniku w 10 tygodniu w porównaniu do poprawy wynoszącej 9,62 w grupie placebo.

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Aripiprazol jest rozmieszczany w całym organizmie, pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 L/kg mc., co wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. W stężeniach terapeutycznych aripiprazol i dehydroaripiprazol wiążą się w ponad 99% z białkami surowicy, głównie z albuminami.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Średni okres półtrwania aripiprazolu w fazie eliminacji wynosi około 75 godzin u osób szybko metabolizujących w zakresie CYP2D6 i około 146 godzin u osób wolno metabolizujących w zakresie CYP2D6.

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

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

## Dzieci i młodzież

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

## Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

### *Osoby w podeszłym wieku*

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

### *Płeć*

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

### *Palenie tytoniu*

Populacyjne badanie farmakokinetyczne nie wykazało żadnych istotnych klinicznie wpływów na farmakokinetykę aripiprazolu, zależnych od palenia tytoniu.

### *Rasa*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

Stwierdzono, że charakterystyka farmakokinetyczna aripiprazolu i dehydroaripiprazolu jest podobna u osób z ciężkimi chorobami nerek i u młodych osób zdrowych.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Badania obejmujące podanie pojedynczej dawki leku, przeprowadzone u osób z różnego stopnia marskością wątroby (klasy Child-Pugh A, B i C) nie wykazały, by niewydolność wątroby wpływała istotnie na farmakokinetykę aripiprazolu i dehydroaripiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 chorych z marskością wątroby typu C, co jest liczbą niewystarczającą do wyciągnięcia wniosków dotyczących zdolności metabolicznych tych pacjentów.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie po podaniu dawek lub przy stopniu narażenia wyraźnie przekraczającym maksymalne dawki lub narażenie występujące u ludzi, co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone lub nie występuje w praktyce klinicznej. Obserwacje te obejmują: zależny od dawki toksyczny wpływ na nadnercza (gromadzenie barwnika lipofuscyny i (lub) obumieranie komórek miąższowych) stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach podawania aripiprazolu w dawce od 20 mg/kg mc./dobę do 60 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 3 do 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki) i zwiększenie częstości występowania nowotworów nadnerczy, a także częstości występowania gruczolaków lub nowotworów 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 niepowodująca powstawania nowotworów u samic szczurów odpowiadała 7-krotnej ekspozycji u ludzi występującej po stosowaniu zalecanej dawki.

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

W badaniach toksykologicznych z użyciem dawek wielokrotnych u młodych szczurów i psów, profil toksyczności arypiprazolu był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt oraz brak jest dowodów na występowanie neurotoksyczności lub 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 możliwe działanie teratogenne 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 samice ciężarne obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)  
Hydroksypropyloceluloza  
Magnezu stearynian  
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**

Ten produkt leczniczy jest dostępny w blistrach z folii Aluminium/Aluminium, pakowanych w pudełka tekturowe zawierające 14, 28, 50, 56 lub 98 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**

Exeltis Poland Sp. z o.o.  
ul. Szamocka 8  
01-748 Warszawa

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

5 mg  
Pozwolenie nr: 27921

10 mg  
Pozwolenie nr: 27922

15 mg  
Pozwolenie nr: 27923

20 mg  
Pozwolenie nr: 27924

30 mg  
Pozwolenie nr: 27925

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.07.2023

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

03.06.2025 r.