

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Arpixon, 5 mg:*  
Jedna tabletki zawiera 5 mg arypiprazolu (*Aripiprazolum*).

*Arpixon, 10 mg:*  
Jedna tabletki zawiera 10 mg arypiprazolu (*Aripiprazolum*).

*Arpixon, 15 mg:*  
Jedna tabletki zawiera 15 mg arypiprazolu (*Aripiprazolum*).

*Arpixon, 20 mg:*  
Jedna tabletki zawiera 20 mg arypiprazolu (*Aripiprazolum*).

*Arpixon, 30 mg:*  
Jedna tabletki zawiera 30 mg arypiprazolu. (*Aripiprazolum*).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki 5 mg zawiera 45,34 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletki 10 mg zawiera 40.34 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletki 15 mg zawiera 60.51 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletki 20 mg zawiera 80.68 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletki 30 mg zawiera 121.02 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

*Arpixon 5 mg:* podłużne, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem "C1" po jednej stronie, o średnicy głównej  $8,5 \pm 0,3$  mm i małej średnicy  $5,0 \pm 0,3$  mm.

*Arpixon 10 mg:* podłużne, dwustronnie wypukłe tabletki z "C2" wytłoczonym po jednej stronie, o średnicy głównej  $8,5 \pm 0,3$  mm i mniejszej średnicy  $5,0 \pm 0,3$  mm..

*Arpixon 15 mg:* okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym "C3" po jednej stronie, o średnicy  $7,5 \pm 0,3$  mm.

*Arpixon 20 mg:* okrągłe, obustronnie wypukłe, nacięte tabletki o średnicy  $8,5 \pm 0,3$  mm.

Arpixon 30 mg: okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem "C7" po jednej stronie i średnicy  $10,0 \pm 0,3$  mm

Arpixon 10 mg, 20 mg i 30 mg: tabletkę można podzielić na równe dawki.

Arpixon 15 mg: Linia podziału nie jest przeznaczona do łamania tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Lek Arpixon jest wskazany w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

Lek Arpixon 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 wystąpiły głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

*Schizofrenia:* zalecana dawka początkowa produktu Arpixon to 10 mg lub 15 mg na dobę, z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę, niezależnie od posiłków. Arpixon jest skuteczny w dawkach od 10 mg do 30 mg na dobę. Chociaż nie zaobserwowano większej skuteczności dawek większych niż dawka dobową 15 mg, jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 30 mg.

*Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I:* zalecana dawka początkowa to 15 mg Arpixon, podawane w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków, jako monoterapia lub terapia złożona (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów może być korzystne zastosowanie większej dawki. Maksymalna dawka dobową nie niż powinna przekraczać 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 terapii złożonej, należy kontynuować leczenie stosując ustaloną dawkę. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego.

##### Dzieci i młodzież

Arpixon nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

##### Szczególne populacje

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Brak 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 najwyższą 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.

#### Osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Arpixon w leczeniu schizofrenii i w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I nie została zbadana u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów, należy rozważyć zastosowanie 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 arypiprazolu nie ma konieczności modyfikacji dawek u palaczy (patrz punkt 4.5).

#### Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania środka o silnym działaniu hamującym w stosunku do 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 Arpixon jest przeznaczony do stosowania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

#### Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (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 żywej choroby zakrzepowatorowej (VTE - ang. venous thromboembolism). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia arypiprazolem i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

#### Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych 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, w trakcie leczenia aripiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez wymagające 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 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 (ang. NMS -Neuroleptic Malignat Syndrome))

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 lubi 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 przeciwpsychotycznymi substancjami czynnymi, 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).

#### Upadki:

Arpixon 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.: pacjenci w podeszłym wieku oraz osłabieni) ( patrz. pkt 4.2).

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

##### Zwiększona śmiertelność

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

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

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu psychoz związanych z demencją.

#### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych atypowymi produktami leczniczymi przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką i towarzyszącą kwasicą ketonową lub 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

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

#### Zwiększenie masy ciała

Często 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 odnotowano 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 znaczący klinicznie należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

#### Dysfagia

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

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

U pacjentów przyjmujących aripiprazol, odnotowano przypadki zwiększonego uzależnienia szczególnie od hazardu i niezdolność kontroli tych zachowań. Odnotowano inne uzależnienia takie jak: zwiększony popęd seksualny, kompulsywne zakupy, objadanie się lub nałogowe jedzenie oraz inne zachowania impulsywne i kompulsywne. Ważne jest, aby lekarze przepisujący receptę pytali pacjentów lub ich opiekunów o pojawienie się nowych lub zwiększenie się skłonności do hazardu, popędu seksualnego, kompulsywnych zakupów, napadowego objadania się lub nałogowego jedzenia lub innych nałogów podczas leczenia aripiprazolem. Należy zauważyć, że brak kontroli zachowań może być związany z podstawowym zaburzeniem; jednak w niektórych przypadkach odnotowano zatrzymanie takich skłonności do nałogu, gdy dawka została zmniejszona lub leczenie zostało przerwane. Jeśli

zaburzenia kontroli zachowań nie zostaną rozpoznane mogą być szkodliwe dla pacjenta i innych osób. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli u pacjenta wystąpią takie skłonności podczas stosowania arypiprazolu (patrz punkt 4.8).

#### Laktoza

Tabletki Arpixon zawierają laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

#### Pacjenci ze współistniejącym ADHD

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

#### Upadki

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

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

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

Ze względu na pierwotne działanie arypiprazolu na OUN, należy zachować ostrożność, jeśli arypiprazol jest przyjmowany razem z alkoholem lub z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN, 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  $H_2$  - famotydyna, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania arypiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. 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 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% odpowiednio. W przypadku jednoczesnego podawania chinidyny i arypiprazolu, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu o około połowę w stosunku do przepisanej dawki. Inne silne inhibitory grupy enzymów CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą powodować podobne skutki i w takich sytuacjach należy podobnie zmniejszyć dawkę leku.

#### Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4

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

W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z arypiprazolem, 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 zmniejszyć dawkowanie (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 z arypiprazolem słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) lub CYP2D6 ( np. escytalopram) , można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu.

#### Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4, i dostępnego arypiprazolu u pacjentów cierpiących na schizofrenie lub zaburzenie schizoafektywne średnie geometryczne  $C_{max}$  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.

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

#### Walproinian i lit

Skojarzone stosowanie walproinianów lub soli litu z arypiprazolem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowywanie dawki przy wspólnym podawaniu walproinianu, lub soli litu 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 dekstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (dekstrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro*, arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy.

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

#### Zespół serotoninowy

Odnotowano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących arypiprazol, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe dla tego stanu mogą wystąpić szczególnie w przypadkach jednoczesnego stosowania innych serotoninergicznych produktów leczniczych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny/inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI/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 odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Notowano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wykluczyć potencjalnego toksycznego wpływu leku na płód (patrz punkt 5.3).

Należy poradzić pacjentkom, aby poinformowały lekarza, jeśli w trakcie leczenia arypiprazolem znajdują się w ciąży lub planują zajście w ciążę. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań na zwierzętach, ten lek nie może być stosowany w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Niemowlęta narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym arypiprazol) 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 ze ssaniem. W związku z powyższym niemowlęta powinny być uważnie monitorowane (patrz punkt 4.8)

#### Karmienie piersią

Arypiprazol/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Lekarz powinien rozważyć i podjąć decyzję odnośnie przerwania karmienia piersią lub zaprzestania leczenia arypiprazolem biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla kobiety wynikające z zastosowanej terapii.

#### Płodność

Na podstawie danych z badań toksyczności reprodukcyjnej arypiprazol nie ma wpływu na płodność

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

Arypiprazol wykazuje niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn z powodu potencjalnego wpływu na układ nerwowy i efekty wizualne takie jak ospałość, senność, omdlenie, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie (patrz punkt 4.8)

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej odnotowanymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych placebo badaniach są akatyzja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych arypiprazolem podawanym doustnie.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przypadki działań niepożądanych z leczeniem arypiprazolem zostały przedstawione w poniższej tabeli. Tabela zawiera działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych i/ lub po wprowadzeniu produktu na rynek

Wszystkie działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości; bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznanne (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można ustalić częstości występowania objawów niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leku, ponieważ pochodzą ze spontanicznych raportów. W konsekwencji częstość objawów niepożądanych jest klasyfikowana jako „nieznane”.

	Często	Niezbyt często	Nieznane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne ( np.: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy włącznie z



			obrzemieniem języka, obrzękiem języka, obrzękiem twarzy, świąd lub pokrzywka)
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi	Śpiączka cukrzycowa Kwasica cukrzycowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hyponatremia Anoreksja Spadek wagi Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna Niepokój Niespokojność	Depresja Hiperseksualność	Próby samobójcze, myśli samobójcze, dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczny hazard Zaburzenia kontroli zachowań Napadami objadania się Kompulsywne zakupy Poriomania Agresja Pobudzenie Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Aktywność Zaburzenia pozapiramidowe Drżenia Ból głowy Ospałość Senność Zawroty głowy	Późne dyskinezy Dystonia Zespół „niespokojnych nóg”	Złośliwy zespół neuroleptyczny Drgawki typu grand mal Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Podwójne widzenie Światłowstręt (fotofobia)	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
Zaburzenia serca		Tachykardia	Nagła nieoczekiwana śmierć Napady Torsades de point Komorowe zaburzenia rytmu Zatrzymanie krążenia Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Hipotensja ortostatyczna	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich) Nadciśnienie Omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Czkawka	Zachłystowe zapalenie płuc Skurcz krtani Skurcz gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Niestrawność Nudności Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty		Zapalenie trzustki Utrudnione połykanie Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Dolegliwości żołądkowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Niewydolność wątroby Zapalenie wątroby

			Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Nadwrażliwość na światło Łysienie Nadpotliwość Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Ból mięśniowy Sztywność
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg, okres okołoporodowy			Noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury ( np.: hypotermia, 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, kontrolowanym badaniu, u pacjentów leczonych aripiprazolem ogólnie rzadziej występowały EPS (25.8 %), w tym parkinsonizm, akatyzja, dystonia i dyskineza, niż u 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 53.3 % u pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 26.6 % pacjentów leczonych aripiprazolem i 17.6% u pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu w leczeniu podtrzymującym przypadki EPS wystąpiły u 18.2% pacjentów leczonych aripiprazolem i 15.7 % u 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 występowały u 6.2% pacjentów 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 pojawić się po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i w większym natężeniu podczas stosowania silniejszych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych pierwszej generacji, w większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

#### *Prolaktyna*

W badaniach klinicznych aripiprazolu dotyczących zatwierdzonych wskazań i po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano wzrost i spadek stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych ( patrz punkt 5.1)

#### *Parametry laboratoryjne*

Porównania pomiędzy aripiprazolem i placebo dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie istotne zmiany rutynowych parametrów laboratoryjnych i lipidowych (patrz punkt 5.1), nie wykazały medycznie istotnych różnic. Obserwowano zazwyczaj przejściowe i bezobjawowe podwyższenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej) u 3.5 % pacjentów leczonych aripiprazolem, w porównaniu do 2.0 % pacjentów otrzymujących placebo.

#### *Patologiczny hazard i zaburzenia zachowań*

Patologiczny hazard, hiperseksualność, kompulsywne zakupy, objadanie się lub kompulsywne jedzenie mogą wystąpić u pacjentów leczonych aripiprazolem (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to stałe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 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 w 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 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 działania wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Wiedząc lub podejrzewając przedawkowanie arypiprazolu należy objąć pacjenta ścisłą kontrolą i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

Aktywowany węgiel (50 g), podany w godzinę po zażyciu arypiprazolu, obniża  $C_{max}$  arypiprazolu o około 41%, a 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: Psycholeptyki; leki przeciwpowrotne; inne leki przeciwpowrotne, 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 receptorów dopaminowego  $D_2$  i serotoninowego  $5HT_{1a}$  oraz antagonistycznym w stosunku do receptorów serotoninowych  $5HT_{2a}$ . Antagonistyczne właściwości arypiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_2$  i  $D_3$ , serotoninowych  $5HT_{1a}$  i  $5HT_{2a}$  oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_4$ , serotoninowych  $5HT_{2c}$  i  $5HT_7$ , a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych  $H_1$ . Arypiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu.

Arypiprazol w dawkach od 0,5 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego <sup>11</sup>C, ligandu receptora D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

#### *Schizofrenia*

Wyniki trzech krótkoterminowych badań (4 do 6 tygodni) z kontrolą placebo, 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.

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 aripiprazolem (43 %) niż haloperydolem (30 %). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako wtórne mierniki skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg [ang. Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale, MADRS], wskazują na istotną przewagę nad haloperydolem.

W trwającym 26 tygodni badaniu kontrolowanym, z użyciem placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, w wyniku leczenia aripiprazolem większy spadek częstości nawrotów - 34% w grupie leczonych aripiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo.

#### *Przyrost masy ciała*

Wyniki badań klinicznych wskazują, że aripiprazol 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. Pierwotnym punktem końcowym była ocena przyrostu masy ciała. Znacząco mniej pacjentów wykazało zwiększenie masy ciała o  $\geq 7\%$  wobec pomiaru wyjściowego (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg). W grupie leczonych aripiprazolem było to n = 18 lub 13 % pacjentów, których wyniki poddawano analizie, w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę n = 45 lub 33% pacjentów, których wyniki poddawano analizie.

#### *Stężenia lipidów*

W zbiorczej analizie wyników stężeń lipidów pochodzących z kontrolowanych placebo badań klinicznych u dorosłych, aripiprazol 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*

Poziom prolaktyny był oceniany w badaniach dla wszystkich dawek aripiprazolu (n = 28,242). Częstość występowania hiperprolaktynemii lub zwiększenie prolaktyny w surowicy u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 0.3% i była podobna jak w grupie z placebo (0.2%). Dla pacjentów otrzymujących aripiprazol mediana czasu wystąpienia wynosiła 42 dni i mediana czasu trwania 34 dni. Częstość występowania hipoprolaktynemii lub zmniejszenia poziomu prolaktyny w surowicy u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 0.4% w porównaniu z pacjentami leczonymi otrzymującymi placebo (0.02%). Dla pacjentów otrzymujących aripiprazol mediana czasu wystąpienia wynosiła 30 dni i mediana czasu trwania wynosiła 194 dni.

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

W dwóch 3-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem zmiennej dawki, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego

dwubiegunowego typu I, arypiprazol w monoterapii był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w ciągu 3 tygodni. Badania te obejmowały pacjentów z objawami lub bez objawów psychotycznych, oraz pacjentów z szybką zmianą fazy (przebieg typu rapid-cycling) lub bez szybkiej zmiany fazy.

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo oraz innymi substancjami czynnymi, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, arypiprazol w monoterapii 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 arypiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit, lub haloperydol.

W 6 –tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu obejmującym 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 w czasie utrzymującego się 2 tygodnie poziomu terapeutycznego w surowicy, dodanie arypiprazolu jako leczenia uzupełniającego powodowało większą skuteczność w zmniejszeniu objawów maniakalnych niż podczas monoterapii litem lub walproinianem.

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, z udziałem pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych u których osiągnięto utrzymującą się remisję (w skali oceny manii Younga [ang. Young Mania Rating Scale, YMRS] (całkowity wynik Y-MRS i MADRS  $\leq$  12) otrzymujących arypiprazol ((10 mg/dobę do 30 mg/dobę) jako leczenie uzupełniające do terapii litem i walproinianem przez kolejne 12 tygodni, wykazało większą skuteczność niż placebo obniżając o 46% ryzyko (współczynnik ryzyka 0,54) przez zapobieganie nawrotom choroby dwubiegunowej i o 65% obniżając ryzyko ( współczynnik ryzyka 0,35) przez zapobieganie nawrotom manii w porównaniu do leczenia uzupełniającego placebo, ale nie wykazało wyższości nad placebo w zapobieganiu nawrotom depresji.

Uzupełniająca terapia arypiprazolem wykazała wyższość nad stosowaniem placebo w pomiarze wtórnego punktu wyjściowego, (ang. Clinical Global Impression - Bipolar version (CGI-BP) skala ciężkości choroby (mania) (ang. Severity of illness, SOI [mania]).

W badaniu tym pacjenci zostali przypisani przez badaczy w badaniach otwartych z zastosowaniem monoterapii litem i walproinianem i określani jako częściowo nie reagujący na leczenie. Pacjenci byli stabilizowani przez kolejne 12 tygodni leczeniem złożonym arypiprazolem i stosowanym stabilizatorem nastroju.

Ustabilizowani pacjenci byli następnie randomizowani do kontynuacji stosowania tego samego stabilizatora nastroju, do podwójnie ślepej próby z arypiprazolem lub placebo. W randomizowanej fazie oceniono 4 podgrupy z zastosowaniem 4 stabilizatorów nastroju: arypiprazol + lit; arypiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Współczynnik Kaplan- Meyera określający nawrót epizodu zmiany nastroju w ramieniu objętym leczeniem uzupełniającym w grupie stosującej arypiprazol + lit wynosił 16%, arypiprazol + walproinian- 18% w porównaniu do 45% w grupie stosującej placebo + lit i 19% w grupie stosującej placebo + walproinian.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

#### Dystrybucja

Arypiprazol jest szeroko dystrybuowany 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 [<sup>14</sup>C], stwierdza się odpowiednio 27 % i 60 % podanego pierwiastka radioaktywnego w moczu i kale. Mniej niż 1 % niezmienionego arypiprazolu zostaje wydalone z moczem i około 18 % z kałem.

#### 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*

Populacyjne badanie farmakokinetyczne nie wykazały żadnych istotnych klinicznie skutków palenia na farmakokinetykę arypiprazolu.

##### *Rasa*

Populacyjne badanie farmakologiczne nie wykazały żadnych różnic związanych z rasą w farmakokinetyce arypiprazolu.

##### Zaburzenia czynności nerek

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

##### Zaburzenia czynności wątroby

Badania obejmujące podanie pojedynczej dawki leku, przeprowadzone u osób z różnego stopnia marskością wątroby (klasy Child-Pugh A, B i C) nie wykazały, by zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło

udział tylko 3 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 obserwowano 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/ m.c. do 60 mg/kg m.c. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 3 do 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki)

i zwiększenie częstości występowania raków nadnerczy, a także skojarzonej częstości występowania gruczolaków lub raków nadnerczy u samic szczurów otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg m.c. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Największa ekspozycja nie powodująca powstawania nowotworów u samic szczurów odpowiadała 7 krotnej ekspozycji u ludzi występującej po stosowaniu zalecanej dawki.

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

W badaniach toksykologicznych z użyciem dawki wielokrotnej u młodych szczurów i psów profil toksyczności arypiprazolu był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt, oraz brak jest dowodów neurotoksyczności i działań niepożądanych 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 po podawaniu dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia kukurydziana  
Hydroksypropyloceluloza  
Krospowidon typu A  
Krzemionka koloidalna bezwodna



Magnezu stearynian

#### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

#### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, pakowane w pudełka tekturowe zawierające 14, 28 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Str. 23  
40764 Langenfeld  
Niemcy

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

25388, 25389, 25390, 25391, 25392

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

28.05.2019 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

15.02.2023 r.