

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aricogan, 5 mg, tabletki
Aricogan, 10 mg, tabletki
Aricogan, 15 mg, tabletki
Aricogan, 30 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg aripiprazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 42,84 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletki.

Każda tabletki zawiera 10 mg aripiprazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 40,26 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletki.

Każda tabletki zawiera 15 mg aripiprazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 59,89 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletki.

Każda tabletki zawiera 30 mg aripiprazolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 120,77 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Aricogan 5 mg, tabletki
Tabletki niepowlekane, niebieskie, nakrapiane, o kształcie przypominającym prostokąt z wytłoczonym napisem „250” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Wymiary 8,1 mm x 4,6 mm.

Aricogan 10 mg, tabletki
Tabletki niepowlekane, różowe, nakrapiane, o kształcie przypominającym prostokąt z wytłoczonym napisem „252” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Wymiary 8,1 mm x 4,6 mm.

Aricogan 15 mg, tabletki
Tabletki niepowlekane, żółte, nakrapiane, okrągłe o ściętych krawędziach z wytłoczonym napisem „253” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Średnica 7,3 mm.

Aricogan 30 mg, tabletki
Tabletki niepowlekane, różowe, nakrapiane, okrągłe o ściętych krawędziach z wytłoczonym napisem „L255” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Średnica 9,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Aricogan wskazany jest 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 arypiirazolem (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Aricogan wskazany jest w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Schizofrenia: zalecana dawka początkowa produktu Aricogan wynosi 10 mg lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę podawana raz na dobę, niezależnie od posiłków.

Produkt leczniczy Aricogan jest skuteczny w dawkach rzędu 10 mg 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 Aricogan 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 stosowali arypiirazol 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 Aricogan to 10 mg/dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (np. stosując roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach, 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 leczniczy Aricogan jest skuteczny w dawkach rzędu 10 mg do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek.

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

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej: zalecana dawka produktu Aricogan to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując roztwór doustny) 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 przekraczać 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności leczenia po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobowo wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą

częstością występowania istotnych działań niepożądanych, włączając zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senność, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8). Dawki większe niż 10 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

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

Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi: bezpieczeństwo i skuteczność arypiprazolu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zostały dotychczas ustalone. Obecnie dostępne dane zostały opisane w punkcie 5.1., jednak nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania.

Tiki związane z zespołem Tourette'a: bezpieczeństwo i skuteczność produktu Aricogan u dzieci i młodzieży w wieku 6 – 18 lat nie zostały dotychczas ustalone. Obecnie dostępne dane zostały opisane w punkcie 5.1., jednak, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób z zaburzeniami czynnością 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. Jednak w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby najwyższą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku: skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie została ustalona. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów, należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to okoliczności kliniczne (patrz punkt 4.4).

Płeć: nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci pacjenta (patrz punkt 5.2).

Palacze tytoniu: biorąc pod uwagę metabolizm arypiprazolu, nie ma konieczności dostosowania dawki u osób palących tytoń (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji:

Podczas jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub CYP2D6 i arypiprazolu, dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć. Po odstawieniu inhibitorów CYP3A4 lub CYP2D6, dawkę arypiprazolu należy zwiększyć (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania środków silnie indukujących CYP3A4 i arypiprazolu, dawkę arypiprazolu należy zwiększyć. Po odstawieniu induktora CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć do zalecanej dawki (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Tabletki Aricogan przeznaczone są do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego poprawa klinicznego stanu pacjenta może nastąpić po kilku dniach lub kilku tygodniach. Podczas tego okresu pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarską.

Myśli i zachowania samobójcze: występowanie myśli i zachowań samobójczych jest związane z chorobami psychicznymi i 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. Wyniki badania epidemiologicznego wskazały, że u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym nie ma zwiększonego ryzyka samobójstwa po zastosowaniu aripiprazolu w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Dane dotyczące populacji dzieci i młodzieży są niewystarczające, aby ocenić to ryzyko u młodszych pacjentów (poniżej 18 lat), jednak istnieją dowody, że dla atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym dla aripiprazolu ryzyko samobójstwa utrzymuje się po pierwszych 4 tygodniach leczenia.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe: aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą układu krążenia (stwierdzony w wywiadzie zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgu, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciw nadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym postępującego lub złośliwego.

Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE - ang. venous thromboembolism). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia aripiprazolem i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Zaburzenia przewodzenia: w badaniach klinicznych z aripiprazolem częstość występowania wydłużenia odstępu QT była porównywalna ze stwierdzaną w grupie placebo. Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym.

Późne dyskinezy: w badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, zgłaszano w trakcie leczenia aripiprazolem niezbyt częste przypadki dyskinez wymagające interwencji. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych aripiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu. Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu produktu.

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 Malignant 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 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 każdym przeciwpsychotycznym produktem leczniczym, w tym także produktem Aricogan.

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.

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją:

Zwiększona śmiertelność: w badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia arypiprazolem. Z tego powodu arypiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub, u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów.

Działania niepożądane związane z krążeniem mózgowym: 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 arypiprazolem 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 arypiprazolem występowała jednak istotna zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego. Produkt Aricogan nie jest wskazany w leczeniu psychoz związanych z demencją.

Hiperglikemia i cukrzyca: u pacjentów leczonych nietypowymi środkami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo dużą z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynnikiem ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z arypiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) ani 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 produktem leczniczym Aricogan i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, włącznie z arypiprazolem, powinni być obserwowani, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie) i pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii.

Nadwrażliwość: tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, po zastosowaniu arypiprazolu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości z objawami alergii (patrz punkt 4.8).

Przyrost masy ciała: obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem środków 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 arypiprazol. Jeśli występowało, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczołak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych arypiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z epizodem manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wykazano, że stosowanie arypiprazolu ma związek ze zwiększeniem masy ciała po 4 tygodniach leczenia. U młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym należy kontrolować przyrost masy ciała. Jeśli przyrost masy ciała jest znaczący klinicznie, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.8).

Dysfagia: zaburzenia kurczliwości mięśniówki przełyku i aspiracja są związane z leczeniem przeciwpsychotycznym, w tym arypiprazolem. Arypiprazol i inne przeciwpsychotyczne substancje czynne należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu: u pacjentów przyjmujących arypiprazol, w badaniach postmarketingowych, odnotowano przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu, niezależnie od tego, czy ci pacjenci w przeszłości uprawiali hazard, czy nie. Pacjenci, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego i należy ich szczególnie uważnie monitorować (patrz punkt 4.8).

Laktoza: produkt Aricogan zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp 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, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania aripiprazolu oraz stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów jednocześnie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na antagonistyczne działanie na receptor α 1-adrenergiczny, aripiprazol może nasilać działanie niektórych leków przeciw nadciśnieniowych.

Ze względu na pierwotne działanie aripiprazolu na OUN, należy zachować ostrożność, jeśli aripiprazol 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 aripiprazol równocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na aripiprazol

Antagonista receptora H₂ - famotydyna, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania aripiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

Aripiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, a więc nie jest konieczne stosowanie specjalnych dawek u palaczy tytoniu.

Chinidyna i inne inhibitory CYP2D6

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

Ketokonazol i inne inhibitory CYP3A4

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa AUC i C_{max} aripiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, a AUC i C_{max} dehydroaripiprazolu odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o obniżonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia aripiprazolu w osoczu, w porównaniu do osób o podwyższonej aktywności CYP2D6. W wypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z aripiprazolem, zakładane korzyści powinny przeważać ryzyko dla pacjenta. W wypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z aripiprazolem, przepisaną dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkowanie.

Po odstawieniu inhibitora CYP2D6 lub 3A4, dawkę aripiprazolu należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem terapii skojarzonej.

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

Karbamazepina i inne induktory CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4, średnia geometryczna C_{max} i AUC arypiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania arypiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroarypiprazolu średnia geometryczna C_{max} i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas leczenia samym arypiprazolem.

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

Walproinian i lit

Skojarzone stosowanie walproinianów lub soli litu z arypiprazolem nie powodowało istotnych klinicznie zmian stężenia arypiprazolu.

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

Możliwy wpływ arypiprazolu na inne produkty lecznicze

W czasie badań klinicznych, dawki arypiprazolu 10-30 mg na dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik dektrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP 2C19 (omeprazol) i CYP 3A4 (dektrometorfan). 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 ani lamotryginy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących działania arypiprazolu u kobiet w ciąży. Odnotowano 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 zajdą 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 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, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy z odstawienia, 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 noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Karmienie piersią

Arypiprazol przenika do mleka kobiecego. Należy poradzić pacjentce, aby w trakcie stosowania arypiprazolu nie karmiła piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych, pacjent powinien zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, do czasu kiedy upewni się, że arypiprazol nie działa na niego niekorzystnie. U niektórych dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I częstość występowania senności oraz zmęczenia jest zwiększona (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych placebo badaniach były akatyzyja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych arypiprazolem podawanym doustnie.

Zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane wystąpiły częściej ($\geq 1/100$) niż w przypadku placebo, bądź zostały zakwalifikowane, jako potencjalnie istotne działania niepożądane (*). Częstość występowania, wymienioną poniżej, określono zgodnie z następującą konwencją: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Zaburzenia endokrynologiczne <i>Niezbyt często:</i> hiperprolaktynemia
Zaburzenia psychiczne <i>Często:</i> niepokój, zwłaszcza ruchowy, bezsenność, lęk <i>Niezbyt często:</i> depresja*, hiperseksualność <i>Częstość nieznana:</i> agresja
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często:</i> zaburzenia pozapiramidowe, akatyzyja, drżenie, zawroty głowy, senność, uspokojenie, ból głowy
Zaburzenia oka <i>Często:</i> nieostre widzenie <i>Niezbyt często:</i> podwójne widzenie
Zaburzenia serca <i>Niezbyt często:</i> tachykardia*
Zaburzenia naczyńiowe <i>Niezbyt często:</i> niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Często:</i> niestrawność, wymioty, nudności, zaparcia, zwiększone wydzielanie śliny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Często:</i> zmęczenie

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperprolaktynemia: w badaniach klinicznych dla zatwierdzonych wskazań oraz w badaniach postmarketingowych arypiprazolu obserwowano zwiększenie i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowej (patrz punkt 5.1).

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS):

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

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I - w 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu przypadku EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 53,3% pacjentów leczonych haloperidolem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadku 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 przypadku EPS stwierdzano u 18,2% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Akatyzja: W kontrolowanych placebo badaniach przypadki akatyzji 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 akatyzji 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 pojawiać się po zastosowaniu małych dawek, występują częściej i o większej ciężkości podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji w dużych mocach i większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

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. Ogólnie przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej) obserwowano u 3,5% pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.

Inne zaobserwowane działania niepożądane

Do działań niepożądanych leczenia przeciwpsychotycznego i również notowanych podczas leczenia aripiprazolem, należą złośliwy zespół neuroleptyczny, późne dyskinezy, napady drgawek, działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego i zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z demencją, hiperglikemia i cukrzyca (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (13-17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$) oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu otwartym był podobny do obserwowanego w badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo. W zebranej populacji nastolatków (13-17 lat) chorych na schizofrenię, leczonych do 2 lat, przypadki małego stężenia prolaktyny w surowicy stwierdzono u 29,5% dziewcząt (< 3 ng/ml) i 48,3% chłopców (< 2 ng/ml). W grupie młodzieży (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki aripiprazolu od 5 mg do 30 mg przez okres maksymalnie do 72 miesięcy, częstość występowania małych stężeń prolaktyny w surowicy u pacjentek (< 3 ng/ml) i u pacjentów (< 2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 25,6% i 45,0%.

Epizody maniakalne w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych 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%), akatyzja (16,0%) i zmęczenie (11,8%) zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$); natomiast ból w górnej części brzucha, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskinezy 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 dla arypiprazolu 2,4 kg oraz 5,8 kg, a dla placebo 0,2 kg oraz 2,3 kg.

W populacji dzieci i młodzieży senność oraz zmęczenie obserwowano częściej u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, niż u pacjentów ze schizofrenią.

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

Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu

Następujące działania niepożądane zgłaszano bardzo rzadko w okresie obserwacji bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania tych działań jest nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	leukopenia, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego:	reakcje alergiczne, (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy w tym obrzmienie języka, obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywka)
Zaburzenia endokrynologiczne:	hiperglikemia, cukrzyca, kwasica ketonowa w przebiegu cukrzycy, hiperosmotyczna śpiączka cukrzycowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, anoreksja, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne:	pobudzenie, nerwowość, patologiczne uzależnienie od hazardu, próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego:	zaburzenia mowy, złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), drgawki typu grand mal, zespół serotoninowy
Zaburzenia serca:	wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu, nagła niewyjaśniona śmierć, zatrzymanie akcji serca, <i>torsades de pointes</i> , bradykardia
Zaburzenia naczyniowe:	omdlenia, nadciśnienie, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	skurcz części ustno-gardłowej, skurcz krtani, zachyłstowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit:	zapalenie trzustki, dysfagia, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, dyskomfort w obrębie żołądka,

	biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	niewydolność wątroby, żółtaczką, zapalenie wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gammaglutamylotransferazy (GGT), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	wysypka, reakcje fotoalergiczne, łysienie, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza), bóle mięśniowe, sztywność
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:	noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:	priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	zaburzenia regulacji temperatury ciała (np. hipotermia, gorączka), ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne:	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, wahania stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny

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 181 C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
fax: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego arypiprazolu przez dorosłych pacjentów w szacowanej dawce do 1260 mg niezakończonych zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, zwiększenie ciśnienia tętniczego, senność, przyspieszoną czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunkę. 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 wypadku przedawkowania produktu stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość działania wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Wiedząc lub podejrzewając przedawkowanie arypiprazolu, należy objąć ścisłą kontrolą pacjenta i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

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

Hemodializa

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpsychotyczne

kod ATC: N05AX12

Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D2 i serotoninowego 5HT1a oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego 5HT2a. 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 D2 i D3, serotoninowych 5HT1a i 5HT2a oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D4, serotoninowych 5HT2c i 5HT7, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H1. Arypiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu.

Arypiprazol w dawkach od 0,5 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ^{11}C , ligandu receptora D2/D3, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Schizofrenia

Wyniki trzech krótkoterminowych badań (4 do 6 tygodni) kontrolowanych placebo, w których udział wzięło 1228 dorosłych chorych na schizofrenię, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol 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, przez 52 tygodnie był podobny w obu grupach (arypiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych aripiprazolem (43%) niż haloperydołem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych, jako wtórne mierniki skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg, wskazują na istotną przewagę nad haloperydołem. W trwającym 26 tygodni kontrolowanym badaniu z użyciem placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, że leczenie aripiprazolem powoduje większe zmniejszenie częstości nawrotów (34% w grupie leczonych aripiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo).

Zwiększenie masy ciała

Wyniki badań klinicznych wskazują, że aripiprazol nie powoduje klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała. W trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 chorych dorosłych na schizofrenię. Pierwotnym celem była ocena przyrostu masy ciała. W istotnie mniejszej grupie pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu z otrzymującymi olanzapinę, stwierdzono przyrost 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 (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, trójglicerydów, cholesterolu HDL i cholesterolu LDL.

- Cholesterol całkowity: częstość występowania zmian w stężeniach od poziomu prawidłowego ($< 5,18$ mmol/l) do wysokiego ($\geq 6,22$ mmol/l) wynosiła 2,5% dla aripiprazolu i 2,8% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,15 mmol/l (95% CI (przedział ufności): -0,182, -0,115) dla aripiprazolu i -0,11 mmol/l (95% CI: -0,148, -0,066) dla placebo.

- Trójglicerydy na czczo: częstość występowania zmian w stężeniach od poziomu prawidłowego ($< 1,69$ mmol/l) do wysokiego ($\geq 2,26$ mmol/l) wynosiła 7,4% dla aripiprazolu i 7,0% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,11 mmol/l (95% CI: -0,182, -0,046) dla aripiprazolu i -0,07 mmol/l (95% CI: -0,148, 0,007) dla placebo.

- Cholesterol HDL: częstość występowania zmian w stężeniach od poziomu prawidłowego ($\geq 1,04$ mmol/l) do niskiego ($< 1,04$ mmol/l) wynosiła 11,4% dla aripiprazolu i 12,5% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,03 mmol/l (95% CI: -0,046, -0,017) dla aripiprazolu i -0,04 mmol/l (95% CI: -0,056, -0,022) dla placebo.

- Cholesterol LDL na czczo: częstość występowania zmian w stężeniach od poziomu prawidłowego ($< 2,59$ mmol/l) do wysokiego ($\geq 4,14$ mmol/l) wynosiła 0,6% dla aripiprazolu i 0,7% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,09 mmol/l (95% CI: -0,139, -0,047) dla aripiprazolu i -0,06 mmol/l (95% CI: -0,116, -0,012) dla placebo.

Epizody maniakalne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I

W dwóch 3-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem zmiennej dawki, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, aripiprazol w monoterapii był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w ciągu 3 tygodni. Badania te obejmowały pacjentów z objawami lub bez objawów psychotycznych oraz pacjentów z lub bez szybkiej zmiany fazy (przebieg typu rapid-cycling). W jednym 3-tygodniowym badaniu, kontrolowanym placebo, z zastosowaniem stałej dawki w monoterapii, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, aripiprazol nie wykazał większej skuteczności niż placebo.

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, kontrolowanych placebo oraz innymi substancjami czynnymi, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania

porównywalny z wynikiem dla litu lub haloperydolu. W 12 tygodniu arypiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit lub haloperydol.

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

W 26-tygodniowym, 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 zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga Y-MRS oraz w skali oceny depresji Montgomery-Asberg MADRS całkowita liczba punktów ≤ 12) w trakcie stosowania arypiprazolu (w dawce 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, połączenie z arypiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej (współczynnik ryzyka 0,54), zmniejszając ryzyko o 46% i w zapobieganiu nawrotom manii, zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Skojarzenie z arypiprazolem wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego punktu oceny, skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. CGI-BP) nasilenia choroby (mania). W tym badaniu, pacjenci zostali przydzieleni przez badaczy do badania prowadzonego metodą próby otwartej, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani, przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia arypiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju. Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z arypiprazolem lub placebo w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: arypiprazol + lit; arypiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Współczynniki 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 młodzież

Schizofrenia u młodzieży

Wyniki 6-tygodniowego badania z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastoletnich pacjentów chorych na schizofrenię (13-17 lat), u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol powoduje statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

W analizie podgrupy nastoletnich pacjentów w wieku pomiędzy 15 a 17 lat, stanowiącej 74% całej włączonej populacji, w czasie trwania 26-tygodniowego badania prowadzonego na zasadzie próby otwartej obserwowano utrzymywanie się działania.

Epizody maniakalne w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I u dzieci i młodzieży

Arypiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 296 dzieci i młodzieży (10-17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz mieli wyjściowo wynik ≥ 20 w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD.

Arypirazol wykazał przewagę w stosunku do placebo w odniesieniu do zmiany wartości wyjściowej w 4 oraz 12 tygodniu, jako wynik całościowy wg Y-MRS. W dalszych analizach przewaga nad placebo była bardziej wyraźna u pacjentów ze współistniejącym zespołem ADHD w porównaniu do pacjentów bez ADHD, gdzie nie zaobserwowano różnicy w stosunku do placebo. Zapobieganie nawrotom nie zostało określone.

Tabela 1: Średnia poprawa wartości wyjściowej wyniku w skali YMRS z uwzględnieniem współistnienia zaburzeń psychicznych

Współistnienie zaburzeń psychicznych	Tydzień 4	Tydzień 12	ADHD	Tydzień 4	Tydzień 12
Arypirazol 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Arypirazol 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Arypirazol 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Arypirazol 30 mg (n=48)	15,9	16,7
Placebo (n=52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n=47) ^b	6,3	7,0
Bez współistnienia zaburzeń psychicznych	Tydzień 4	Tydzień 12	Bez ADHD	Tydzień 4	Tydzień 12
Arypirazol 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Arypirazol 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Arypirazol 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Arypirazol 30 mg (n=30)	14,6	13,4
Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

^an=51 w tygodniu 4

^bn=46 w tygodniu 4

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia u 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 arypirazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach z użyciem placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (2-15 mg/dobę), a w drugim stałą dawkę (5, 10 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. Arypirazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości z Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. Aberrant Behavior Checklist Irritability subscale). Nie ustalono jednak znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował zwiększenie masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długoterminowego badania

dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (<3 ng/ml) i u chłopców (<2 ng/ml) leczonych aripiprazolem 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 aripiprazolu.

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

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

Skuteczność aripiprazolu badano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (aripiprazol: n=99, placebo: n=44) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo w schemacie leczenia w grupach z użyciem stałej dawki zależnej od masy ciała od 5 mg/dobę do 20 mg/dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku 7-17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca aripiprazol wykazywała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8 tygodniu leczenia, która wynosiła 13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu do poprawy odnotowanej u pacjentów otrzymujących placebo i zmiany wynoszącej 7,09. Skuteczność aripiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (aripiprazol: n=32, placebo: n=29) oceniano również w przypadku podawania zmiennych dawek od 2 mg/dobę do 20 mg/dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg w trwającym 10 tygodni, randomizowanym badaniu w Korei Południowej prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci w wieku 6-18 lat uzyskali średni wynik 29 na skali TTS-YGTSS w pomiarze początkowym. Pacjenci otrzymujący aripiprazol wykazywali poprawę mierzoną zmianą wyniku o 14,97 na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 10 tygodniu w porównaniu do poprawy wynoszącej 9,62 w grupie placebo. W obu wspomnianych badaniach krótkoterminowych nie określono klinicznego znaczenia 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 niestabilnej chorobie.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań aripiprazolu 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 osiąga w ciągu 3-5 godzin po podaniu. Aripiprazol w minimalnym stopniu ulega metabolizmowi przedukładowemu. Bezwzględna dostępność po doustnym podaniu jednej tabletki wynosi 87%. Spożywanie posiłków o dużej zawartości tłuszczu nie wpływa na farmakokinetykę aripiprazolu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Palenie tytoniu i rasa

Populacyjne badania farmakokinetyczne nie wykazały żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce arypiprazolu, zależnych od rasy lub palenia tytoniu.

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 uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie, gdy dawki lub stopień narażenia wyraźnie przekraczały maksymalne dawki lub narażenie występujące u ludzi, co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone

lub nie występuje w praktyce klinicznej. Obserwacje te obejmują: zależny od dawki toksyczny wpływ na nadnercza (gromadzenie barwnika lipofuscyny i (lub) obumieranie komórek mięsnych) stwierdzony u szczurów po 104 tygodniach podawania arypiprazolu w dawce od 20 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 raka nadnerczy, a także skojarzonej częstości występowania gruczolaków lub raka 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 małą, którym wielokrotnie podawano doustnie dawki leku od 25 do 125 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była od 1 do 3 razy większa niż wartość występująca u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub 16 do 81 razy większa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej w przeliczeniu na mg/m² pc). Jednak stężenie sprzężonych związków siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci człowieka, podczas stosowania najwyższej proponowanej dawki 30 mg na dobę, nie przekraczało 6% stężenia stwierdzanego w żółci małą 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, nie ma też dowodów neurotoksyczności i niepożądanego wpływu na rozwój.

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że arypiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Arypiprazol nie zaburzał płodności w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję. Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie płodowej mineralizacji kości oraz możliwy wpływ teratogeny u szczurów, którym podawano dawki subterapeutyczne (oceniane na podstawie wartości AUC) oraz u królików, którym podawano dawki powodujące ekspozycję 3 i 11 razy przewyższającą wartość AUC występującą w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek maksymalnych zalecanych u ludzi). Toksyczny wpływ na 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
Hydroksypropyloceluloza
Krospowidon typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Aricogan 5 mg, tabletki
Indygotyna, lak (E 132)

Aricogan 10 mg, tabletki
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Aricogan 15 mg, tabletki
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Aricogan 30 mg, tabletki
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym zawierającym 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 72, 90, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aricogan 5 mg pozwolenie numer: 23035
Aricogan 10 mg pozwolenie numer: 23036
Aricogan 15 mg pozwolenie numer: 23037
Aricogan 30 mg pozwolenie numer: 23038

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

04.03.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.03.2016