CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apra, 5 mg, tabletki
Apra, 10 mg, tabletki
Apra, 15 mg, tabletki
Apra, 30 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Apra, 5 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 5 mg arypiprazolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
0,5 mg aspartamu w tabletce,
47,53 mg laktozy jednowodnej w tabletce.

Apra, 10 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 10 mg arypiprazolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
1 mg aspartamu w tabletce,
95,05 mg laktozy jednowodnej w tabletce.

Apra, 15 mg, tabletki
Każda tabletka 15 mg arypiprazolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
1,5 mg aspartamu w tabletce,
142,58 mg laktozy jednowodnej w tabletce.

Apra, 30 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 30 mg arypiprazolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
3 mg aspartamu w tabletce,
285,15 mg laktozy jednowodnej w tabletce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki .

Apra, 5 mg, tabletki
Prostokątna, obustronnie wypukła i niebieska, o wymiarach 7,6 mm x 4,3 mm z wytłoczonym napisem "5" po jednej stronie.

Apra, 10 mg, tabletki
Prostokątna, obustronnie wypukła i różowa, o wymiarach 9,3 mm x 5,2 mm z wytłoczonym napisem "10" po jednej stronie.

Apra, 15 mg, tabletki
Okrągła, płaska i żółta, o średnicy 9,0 mm z wytłoczonym napisem "15" po jednej stronie.

Apra, 30 mg, tabletki
Okrągła, płaska i różowa, o średnicy 10,0 mm z wytłoczonym napisem "30" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Apra jest wskazana w leczeniu schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

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

Apra jest wskazana 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 Apra to 10 lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. Produkt leczniczy Apra jest skuteczny w dawkach od 10 do 30 mg na dobę. Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobowa 15 mg, jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobowa nie może być większa niż 30 mg.

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I: zalecana dawka początkowa to 15 mg arypiprazolu podawanego 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 dobowa nie może być większa niż 30 mg.

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

Dzieci i młodzież
Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej: zalecana dawka produktu Apra to 10 mg na dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg 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).

Apra jest skuteczna w przedziale dawek 10 do 30 mg/dobę. Nie wykazano większej skuteczności dla dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż poszczególni pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek.

Apra nie jest zalecana do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej: zalecana dawka produktu Apra to 10 mg/dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków.

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 dobowa wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, włączając zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senność, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8). Z tego powodu dawki większe niż 10 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).
Młodsi pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z arypiprazolem. Z tego powodu produkt Apra nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi: nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Apra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1. Jednakże, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Nie ma wystarczających danych do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. W tej grupie pacjentów należy ostrożnie ustalać dawkowanie. Niemniej jednak w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby najwyższą dawkę dobową 30 mg należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku: skuteczność produktu Apra 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 produktu Apra nie ma konieczności modyfikacji dawek u palaczy (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji:
Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć w wypadku 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 wypadku równoczesnego podawania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy ponownie zmniejszyć do zalecanej (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Tabletki Apra są przeznaczone 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.

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.. Wyniki badania epidemiologicznego sugerowały, że u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym nie ma zwiększonego ryzyka samobójstwa po zastosowaniu arypiprazolu 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 arypiprazolu, ryzyko samobójstwa utrzymuje się po pierwszych 4 tygodniach leczenia

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

Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żylnej choroby zakrzepowozatorowej (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 produktem Apra i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze.

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

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

Inne objawy pozapiramidowe: w pediatrycznych badaniach klinicznych z zastosowaniem arypiprazolu obserwowano akatyzję oraz parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt Apra wystąpią

objawy przedmiotowe i podmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz wprowadzenie ścisłej kontroli klinicznej.

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS): NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych, odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia arypiprazolem. 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 Apra.

Drgawki: 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 zwiększoną skłonnością do takich napadów.

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 arypiprazolem, występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych arypiprazolem wynosiła 3,5% w porównaniu do 1,7% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były zróżnicowane to większość zgonów wydawała się związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony), albo z chorobami infekcyjnymi (np. zapalenie płuc).

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 arypiprazolem 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 arypiprazolem występowała jednak istotna zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego.
Apra nie jest wskazana w leczeniu psychoz związanych z demencją.

Hiperglikemia i cukrzyca: u pacjentów leczonych nietypowymi środkami przeciwpsychotycznymi, w tym arypiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynnikami 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 cukrzycy) ani nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia produktem leczniczym Apra i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimkolwiek lekiem przeciwpsychotycznym, 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), a pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii.

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

Zwiększenie masy ciała: obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem leków przeciwpsychotycznych o których wiadomo, że powodują zwiększenie masy ciała, niewłaściwym stylem życia i może prowadzić do ciężkich powikłań. Po wprowadzeniu produktu 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 gruczolak 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, po wprowadzeniu produktu do obrotu, notowano 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: Tabletki Apra zawierają 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 produktu Apra 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

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny α1, 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 produkt Apra

Antagonista receptora H2 - 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.

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 o 32% i 47%. W wypadku jednoczesnego podawania chinidyny i produktu Apra, należy zmniejszyć dawkę produktu Apra o około połowę w stosunku do przepisanej dawki. Inne silne inhibitory grupy enzymów CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą powodować podobne skutki i w takich sytuacjach należy podobnie zredukować dawkę leku.

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa AUC i C_{max} arypiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, a AUC i C_{max} dehydroarypiprazolu odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o obniżonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia 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 przeważyć ryzyko dla pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z produktem Apra, przepisaną dawkę produktu Apra należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zredukować dawkowanie.

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

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

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, silnego induktora CYP3A4, 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 produktu Apra 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 produktu Apra do zalecanej.

Skojarzone stosowanie walproinianów lub soli litu z arypiprazolem nie powodowało żadnych 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 SSRI/SNRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny/inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) lub leków, o których wiadomo, że zwiększają stężenia arypiprazolu (patrz punkt 4.8).

<u>Możliwy wpływ produktu Apra na inne produkty lecznicze</u>

W czasie badań klinicznych, dawki arypiprazolu 10-30 mg/dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik dekstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP 2C9 (warfaryna), CYP 2C19 (omeprazol) i CYP 3A4 (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 ani lamotryginy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich 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 zajdą w ciąże 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.

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

Karmienie piersią
Arypiprazol przenika do ludzkiego mleka. Lekarz powinien poradzić pacjentce, by nie karmiła piersią, jeżeli przyjmuje arypiprazol.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tak jak podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych, pacjent powinien zachować szczególną ostrożność podczas obsługiwania maszyn, w tym pojazdów mechanicznych, do czasu kiedy upewni się, że arypiprazol nie działa na niego niekorzystnie. U niektórych dzieci z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym 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 są akatyzja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych arypiprazolem podawanym doustnie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Poniższe działania niepożądane wystąpiły częściej (≥ 1/100) niż w przypadku placebo, bądź zostały zakwalifikowane jako potencjalnie istotne działania niepożądane (*).
Częstość występowania, wymienioną poniżej, określono według następujących ustaleń: często (≥1/100 do <1/10) i niezbyt często (≥1/1,000 do <1/100).

Zaburzenia endokrynologiczne: *Niezbyt często:* hiperprolaktynemia
Zaburzenia psychiczne Często: niepokój, zwł. ruchowy, bezsenność, lęk *Niezbyt często:* depresja*,hiperseksualność
Zaburzenia układu nerwowego *Często:* zaburzenia pozapiramidowe, akatyzja, drżenie, zawroty głowy, senność, uspokojenie, bóle głowy
Zaburzenia oka *Często:* nieostre widzenie *Niezbyt często*: podwójne widzenie
Zaburzenia serca *Niezbyt często:* tachykardia*
Zaburzenia naczyniowe *Niezbyt często:* ortostatyczne spadki ciśnienia krwi*
Zaburzenia żołądka i jelit *Często:* niestrawność, wymioty, nudności, zaparcia, zwiększone wydzielanie śliny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania *Często:* zmęczenie

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS):
Schizofrenia - w długookresowym 52-tygodniowym kontrolowanym badaniu, u pacjentów leczonych arypiprazolem 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 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I - w 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych arypiprazolem i 53,3% pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodnowym badaniu przypadki EPS stwierdzono u 26,6% pacjentów leczonych arypiprazolem i 17,6% pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu w leczeniu podtrzymującym przypadki EPS wystąpiły u 18,2% pacjentów leczonych arypiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Hiperprolaktyniemia:
W badaniach klinicznych dotyczących zatwierdzonego wskazania (wskazań) oraz na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazano, że arypiprazol powoduje zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego (punkt 5.1)

Akatyzja: W kontrolowanych placebo badaniach przypadki akatyzji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występowały u 12,1% pacjentów leczonych arypiprazolem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów ze schizofrenią przypadki akatyzji występowały u 6,2% pacjentów w grupie arypiprazolu 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 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 arypiprazolem i placebo dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły potencjalnie istotne zmiany rutynowych parametrów laboratoryjnych i lpidowych (patrz punkt 5.1)), nie wykazały medycznie istotnych różnic.. Ogólnie przejściowe i bezobjawowe zwiększenie aktywności CPK (fosfokinazy kreatynowej) obserwowano u 3,5% pacjentów leczonych arypiprazolem w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo.

Inne zaobserwowane działania niepożądane
Do działań niepożądanych leczenia przeciwpsychotycznego i również notowanych podczas leczenia arypiprazolem, 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 arypiprazol niż u dorosłych otrzymujących arypiprazol (i częściej niż placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często (≥1/10), oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne były zgłaszane często (≥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 arypiprazolu od 5 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 zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej
Częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18.4%), akatyzja (16.0%) i zmęczenie (11.8%) były zgłaszane bardzo często (≥1/10); natomiast ból w górnej części brzucha, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, drżenie mięśni oraz dyskineza były zgłaszane często (≥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 akatyzja (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 zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym niż u pacjentów ze schizofrenią.

W populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (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 produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania tych działań jest nieznana (nie może być określona 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, śpiączka cukrzycowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, anoreksja, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne:	agresja, nadmierne 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, t*orsade de pointes*, 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 ustnej gardła, skurcz krtani, zachłystowe 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, żółtaczka, zapalenie wątroby,zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gammaglutamylotransferazy (GGTP), 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), bóle 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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 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 produktu do obrotu zgłaszano przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego arypiprazolu przez dorosłych pacjentów o szacowanej dawce do 1260 mg niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i 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 wypadku 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 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.

Chociaż brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania arypiprazolu, to jest jednak małe prawdopodobieństwo,że hemodializy będą użyteczne 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego 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 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) z kontrolą placebo z udziałem 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.

Apra jest skuteczna w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję na lek. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy, w ciągu 52 tygodni był podobny w obu grupach (arypiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych arypiprazolem (43%) niż haloperydolem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako wtórne mierniki skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg, wskazują na istotną przewagę nad haloperydolem.
W trwającym 26 tygodni kontrolowanym badaniu z użyciem placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią, stwierdzono w wyniku leczenia arypiprazolem większe zmniejszenie częstości nawrotów (34% w grupie leczonych arypiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo).

Przyrost masy ciała
Wyniki badań klinicznych wskazują, że arypiprazol nie powoduje klinicznie istotnego przyrostu masy ciała. W trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 chorych dorosłych na schizofrenię. Pierwotnym celem była ocena przyrostu masy ciała. Znacząco mniej pacjentów wykazało zwiększenie masy ciała o ≥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 arypiprazolem (N = 18 lub 13% pacjentów, których wyniki poddawano analizie), w porównaniu grupą otrzymujących olanzapinę (N = 45 lub 33% pacjentów, których wyniki poddawano analizie).

Stężenia lipidów
W zbiorczej analizie wyników stężeń lipidów pochodzących z kontrolowanych placebo badań klinicznych u dorosłych, arypiprazol nie powodował klinicznie istotnych zmian stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu HDL i cholesterolu LDL.

- Cholesterol całkowity: częstość występowania zmian w stężeniach od poziomu prawidłowego (<5,18 mmol/l) do wysokiego (≥ 6,22 mmol/l) wynosiła 2,5% dla arypiprazolu 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 arypiprazolu i -0,11 mmol/l (95% CI: -0,148, -0,066) dla placebo.
- Triglicerydy na czczo: częstość występowania zmian w stężeniach od poziomu prawidłowego (<1,69 mmol/l) do wysokiego (≥ 2,26 mmol/l) wynosiła 7,4% dla arypiprazolu i 7,0% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,11 mmol/l (95% CI: -0,182, -0,046) dla arypiprazolu i -0,07 mmol/l (95% CI: -0,148, 0,007) dla placebo.
-Cholesterol HDL: częstość występowania zmian w stężeniach od poziomu prawidłowego (≥ 1,04 mmol/l) do niskiego (<1,04 mmol/l) wynosiła 11,4% dla arypiprazolu i 12,5% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,03 mmol/l (95% CI: -0,046, -0,017) dla arypiprazolu 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 (≥ 4,14 mmol/l) wynosiła 0,6% dla arypiprazolu i 0,7% dla placebo, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -0,09 mmol/l (95% CI: -0,139, -0,047) dla arypiprazolu i -0,06 mmol/l (95% CI: -0,116, -0,012) dla placebo.

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 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, 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 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego 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/dobę do 30 mg/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 zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym 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 wyjściowo mieli wynik ≥ 20 w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD.
Arypiprazol wykazał przewagę w stosunku do placebo w odniesieniu do zmiany wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu jako wynik całościowy wg Y-MRS. W dalszych analizach przewaga nad placebo była bardziej wyraźna u pacjentów ze współistniejącym zespołem ADHD w porównaniu do pacjentów bez ADHD, gdzie nie zaobserwowano różnicy w stosunku do placebo. Zapobieganie nawrotom nie zostało określone.

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.
Apra 10 mg (n=48)	14,9	15,1	Apra 10 mg (n=44)	15,2	15,6
Apra 30 mg (n=51)	16,7	16,9	Apra 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.
Apra 10 mg (n=27)	12,8	15,9	Apra 10 mg (n=37)	12,7	15,7
Apra 30 mg (n=25)	15,3	14,7	Apra 30 mg (n=30)	14,6	13,4

Placebo (n=18)	9,4	9,7	Placebo (n=25)	9,9	10,0

[a] n=51 w Tygodniu 4.
[b] n=46 w Tygodniu 4.

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

Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2)
U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat arypiprazol 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 badaniu otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg/dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów miało mniej niż 13 lat. Arypiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości z Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale). Jednakże nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował przyrost masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (<3 ng/ml) i u chłopców (<2 ng/ml) leczonych arypiprazolem wynosiła odpowiednio, 27/46 (58,7%) i 258/298 (86,6%). W badaniach kontrolowanych placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie arypiprazolu.

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

Tiki związane z zespołem Tourette'a u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2)
Skuteczność arypiprazolu badano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n = 99, placebo: n = 44) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo w schemacie leczenia w grupach z użyciem stałej dawki zależnej od masy ciała od 5 mg/dobę do 20 mg/dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku 7 - 17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca arypiprazol wykazywała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8 tygodniu leczenia, która wynosiła 13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu do poprawy odnotowanej u pacjentów otrzymujących placebo i zmiany wynoszącej 7,09.

Skuteczność arypiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (arypiprazol: n = 32, placebo: n = 29) oceniano również 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 arypiprazol wykazywali poprawę mierzoną zmianą wyniku o 14,97 na skali

TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 10 tygodniu w porównaniu do poprawy wynoszącej 9,62 w grupie placebo.

W obu wspomnianych badaniach krótkoterminowych nie określono klinicznego znaczenia 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 arypiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Wydalanie
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 [^{14}C], stwierdza się odpowiednio 27% i 60% podanego pierwiastka radioaktywnego w moczu i kale. Mniej niż 1% niezmienionego arypiprazolu zostaje wydalone z moczem, a około 18% z kałem.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

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

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 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 występowania 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 miąższowych) stwierdzany 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 raków nadnerczy, a także skojarzonej częstości występowania gruczolaków lub raków nadnerczy u samic szczurów otrzymujących lek w dawce 60 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym przekraczała 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Największa ekspozycja nie powodująca powstawania nowotworów u samic szczurów odpowiadała 7 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 do 125 mg/kg mc./dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była od 1 do 3 razy większa niż wartość występująca u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki klinicznej lub 16 do 81 razy większa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej 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 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, 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 teratogenny 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

tabletki 5 mg
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Aspartam (E 951)
Magnezu stearynian
Indygotyna, lak (E 132)
Aromat waniliowy (maltodekstryna, guma arabska E 414, glikol propylenowy E 1520, alkohol benzylowy E 1519)

tabletki 10 i 30 mg
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Aspartam (E951)
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Aromat waniliowy (maltodekstryna, guma arabska E 414, glikol propylenowy E 1520, alkohol benzylowy E 1519)

tabletki 15 mg
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Aspartam (E 951)
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Aromat waniliowy (maltodekstryna, guma arabska E 414, glikol propylenowy E 1520, alkohol benzylowy E 1519)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania
Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Apra, 5mg i Apra, 30mg:
Pudełka tekturowe zawierające 28 tabletek w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Apra, 10 mg i Apra, 15mg:
Pudełka tekturowe zawierające 28, 56 i 84 tabletki w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Sp. z o.o.
Pieńków 149, 05-152 Czosnów

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apra, 5 mg, tabletki: Pozwolenie nr 23061
Apra, 10 mg, tabletki: Pozwolenie nr 23062
Apra, 15 mg, tabletki: Pozwolenie nr 23063
Apra, 30 mg, tabletki: Pozwolenie nr 23064

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.03.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO