

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABILIFY 5 mg tabletki  
ABILIFY 10 mg tabletki  
ABILIFY 15 mg tabletki  
ABILIFY 30 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### ABILIFY 5 mg tabletki

Każda tabletką zawiera 5 mg aripiprazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
63,65 mg laktozy (w postaci jednowodnej) w tabletkę

### ABILIFY 10 mg tabletki

Każda tabletką zawiera 10 mg aripiprazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
59,07 mg laktozy (w postaci jednowodnej) w tabletkę

### ABILIFY 15 mg tabletki

Każda tabletką zawiera 15 mg aripiprazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
54,15 mg laktozy (w postaci jednowodnej) w tabletkę

### ABILIFY 30 mg tabletki

Każda tabletką zawiera 30 mg aripiprazolu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
177,22 mg laktozy (w postaci jednowodnej) w tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

### ABILIFY 5 mg tabletki

Prostokątna i niebieska, oznaczona na jednej stronie symbolem „A-007” i cyfrą „5”.

### ABILIFY 10 mg tabletki

Prostokątna i różowa, oznaczona na jednej stronie symbolem „A-008” i liczbą „10”.

### ABILIFY 15 mg tabletki

Okrągła i żółta, oznaczona na jednej stronie symbolem „A-009” i liczbą „15”.

### ABILIFY 30 mg tabletki

Okrągła i różowa, oznaczona na jednej stronie symbolem „A-011” i liczbą „30”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

ABILIFY jest wskazany w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim

w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniackalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniackalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem (patrz punkt 5.1).

ABILIFY jest wskazany w leczeniu epizodów maniackalnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### Dorośli

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

*Epizody maniackalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I:* zalecana dawka początkowa to 15 mg produktu ABILIFY 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 maniackalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I:* w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniackalnych u pacjentów, którzy stosują aripiprazol w monoterapii lub w terapii skojarzonej, należy kontynuować leczenie stosując ustaloną dawkę. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego.

#### Dzieci i młodzież

*Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej:* zalecana dawka produktu ABILIFY, to 10 mg na dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując ABILIFY 1 mg/ml roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach, w których zwiększenie dawki jest właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1). ABILIFY jest skuteczny w przedziale dawek od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności przy zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż indywidualni pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek. ABILIFY nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.8 i 5.1).

*Epizody maniackalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej:* zalecana dawka produktu ABILIFY to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując ABILIFY roztwór doustny 1 mg/ml) przez 2 dni, stopniowo zwiększać do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może być dłuższy niż 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobowo wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych reakcji niepożądanych, w tym zdarzeń związanych z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), sennaści,

zmęczenia oraz zwiększenia masy ciała (patrz punkt 4.8). Z tego powodu dawki większe niż 10 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Młodszy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z aripiprazolem. Z tego powodu produkt ABILIFY nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Płeć*

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

#### *Palacze tytoniu*

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

#### *Dostosowanie dawki z powodu interakcji*

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania leku o silnym działaniu hamującym w stosunku do cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy ponownie zwiększyć dawkę aripiprazolu (patrz punkt 4.5).

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

### Sposób podawania

Produkt leczniczy ABILIFY jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny mogą być stosowane alternatywnie do tabletek ABILIFY u pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu tabletek ABILIFY (patrz także punkt 5.2).

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu od kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

#### Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

#### Wydłużenie odstępu QT

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

#### Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, w trakcie leczenia aripiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez związane z leczeniem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych aripiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

#### Inne objawy pozapiramidowe

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

#### Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych, odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu

nerwowego (nieregularne tętno lub wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jednakże, obserwowano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także aripiprazolem.

### Drgawki

W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia aripiprazolem. Z tego powodu aripiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów (patrz punkt 4.8).

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

#### *Zwiększona śmiertelność*

W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n = 938, średnia wieku: 82,4; zakres: od 56 do 99 lat), u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, leczonych aripiprazolem, występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 3,5% w porównaniu do 1,7% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były zróżnicowane to większość zgonów wydawała się być związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony) albo z chorobami zakaźnymi (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

#### *Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego*

U pacjentów w tych samych badaniach odnotowano działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (np. udar, przejściowe napady niedokrwienia) w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres od 78 do 88 lat). Ogólnie w tych badaniach 1,3% wszystkich pacjentów leczonych aripiprazolem zgłaszało działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego w porównaniu do 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Jednakże w jednym z tych badań z zastosowaniem ustalonego dawkowania u pacjentów leczonych aripiprazolem występowała istotna zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (patrz punkt 4.8).

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z aripiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) lub nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia aripiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, włącznie z aripiprazolem, powinni być obserwowani, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod względem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

### Nadwrażliwość

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

### Zwiększenie masy ciała

Obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, o których wiadomo, że powodują zwiększenie masy ciała, niewłaściwym stylem życia i może prowadzić do ciężkich powikłań. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących 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 zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym 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

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

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

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

### Laktoza

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

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

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

### Upadki

Arypiprazol może powodować senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i czuciową, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów

z grupy podwyższonego ryzyka i rozważyć zmniejszenie dawki początkowej (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych, patrz punkt 4.2).

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

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny  $\alpha_1$ , aripiprazol może nasilać działanie niektórych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

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

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

##### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na aripiprazol

Antagonista receptora  $H_2$  - famotydyna, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania aripiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego. Aripiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, a więc nie jest konieczne stosowanie specjalnych dawek u palaczy tytoniu.

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

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

##### *Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4*

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa wartości AUC i  $C_{max}$  aripiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, zaś wartości AUC i  $C_{max}$  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 przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z aripiprazolem, zakładane korzyści powinny przeważać potencjalne ryzyko dla pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z aripiprazolem, przepisaną dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itraconazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2). Po odstawieniu inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4, dawkę aripiprazolu należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem terapii skojarzonej. W czasie równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) lub CYP2D6 (np. escitalopramu) z aripiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia aripiprazolu w osoczu.

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

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, leku silnie indukującego CYP3A4 w skojarzeniu z doustnym aripiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnie geometryczne wartości  $C_{max}$  i AUC aripiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania aripiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroaripiprazolu średnie geometryczne wartości  $C_{max}$  i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas stosowania aripiprazolem w monoterapii. Zatem dawkę aripiprazolu należy

podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną. Można się spodziewać, że jednoczesne podawanie arypiprazolu i innych leków silnie indukujących CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, ryfabutylna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) może działać podobnie i dlatego należy podobnie zwiększyć dawkę. Po zakończeniu podawania leku silnie indukującego CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu do zalecanej.

#### *Walproinian i lit*

Skojarzone stosowanie walproinianów lub litu z arypiprazolem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu w skojarzeniu z arypiprazolem.

#### Możliwy wpływ arypiprazolu na inne produkty lecznicze

W czasie badań klinicznych, dawki arypiprazolu od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (stosunek deksstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (deksstrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro*, arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy.

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

#### *Zespół serotoninowy*

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

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

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

### Karmienie piersią

Arypiprazol/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie arypiprazolu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

## Płodność

Arypiprazol nie zaburzał płodności na podstawie danych z badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję.

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

Arypiprazol wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z możliwym wpływem na układ nerwowy i wzrok, takim jak uspokojenie polekowe (sedacja), senność, omdlenie, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo były akatyzja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem aripiprazolem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

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

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

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd alergiczny lub pokrzywkę)
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		Hiperprolaktynemia Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Cukrzycowa kwasica ketonowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia Anoreksja

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

	Często	Niezbyt często	Nieznana
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Sztywność
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>			Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			Priapizm
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b>			Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Wydłużenie odstępu QT Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Dorośli

##### *Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)*

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

*Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I:* w 12-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 53,3% pacjentów leczonych haloperydolem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 26,6% pacjentów leczonych aripiprazolem i u

17,6% pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo podczas fazy leczenia podtrzymującego przypadki EPS wystąpiły u 18,2% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

#### *Akatzja*

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

#### *Dystonia*

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

#### *Prolaktyna*

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

#### *Parametry laboratoryjne*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj reakcji niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo):

Senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ), oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne były zgłaszane często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej, był podobny do obserwowanego w badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo.

Profil bezpieczeństwa w długoterminowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo był podobny z wyjątkiem następujących reakcji, które były zgłaszane częściej, niż w grupie dzieci i młodzieży przyjmujących placebo: często zgłaszano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmie i leukopenię ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

Podczas dwóch długoterminowych badań z udziałem młodzieży (od 13 do 17 lat) ze schizofrenią i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych aripiprazolem, częstość występowania

małych stężeń prolaktyny w surowicy u kobiet (<3 ng/ml) i mężczyzn (<2 ng/ml) wynosiła odpowiednio 37,0% i 59,4%.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego arypiprazolu stwierdzono u dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce do 1260 mg niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego arypiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

### Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod

uwagę możliwość wpływu wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. W przypadku potwierdzonego lub podejrzanego przedawkowania arypiprazolu należy objąć pacjenta ścisłą kontrolą i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

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

### Hemodializa

Pomimo że brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania arypiprazolu, to jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, by hemodializy były użyteczne w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania arypiprazolu z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego  $D_2$  i serotoninowego  $5-HT_{1A}$  oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego  $5-HT_{2A}$ . Antagonistyczne właściwości arypiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_2$  i  $D_3$ , serotoninowych  $5-HT_{1A}$  i  $5-HT_{2A}$  oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_4$ , serotoninowych  $5-HT_{2C}$  i  $5-HT_7$ , a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych  $H_1$ . Arypiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu.

Arypiprazol w dawkach od 0,5 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego  $^{11}C$ , ligandu receptora  $D_2/D_3$ , w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Dorośli

##### *Schizofrenia*

Wyniki trzech krótkoterminowych badań (od 4 do 6 tygodni) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których udział wzięło 1 228 dorosłych chorych na schizofrenię, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

Arypiprazol jest skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję na lek. W badaniu z grupą

kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy, w ciągu 52 tygodni był podobny w obu grupach (arypiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych aripiprazolem (43%) niż haloperydołem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg [ang. *Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], wskazują na istotną poprawę w stosunku do haloperydolu.

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

#### *Przyrost masy ciała*

Wyniki badań klinicznych wskazują, że aripiprazol nie powoduje klinicznie istotnego przyrostu masy ciała. W trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena przyrostu masy ciała. U istotnie mniejszej liczby pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu z otrzymującymi olanzapinę, stwierdzono przyrost masy ciała o co najmniej 7% w porównaniu z pomiarem początkowym (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych aripiprazolem (n = 18 lub 13% pacjentów nadających się do oceny), w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę (n = 45 lub 33% pacjentów nadających się do oceny).

#### *Stężenia lipidów*

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

#### *Prolaktyna*

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

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

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

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

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz

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

W 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które przedłużono o 74 tygodnie, u pacjentów z objawami maniakalnymi, którzy osiągnęli remisję w trakcie stosowania 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 badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga [ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS] oraz w skali oceny depresji MADRS z całkowitą ilością punktów  $\leq 12$ ) w trakcie stosowania arypiprazolu (w dawce od 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 zmniejszając ryzyko o 46% (współczynnik ryzyka 0,54) i w zapobieganiu nawrotom manii zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Zastosowanie arypiprazolu jako dodatkowego leku wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego pomiaru wyniku leczenia w ocenach ogólnego wrażenia klinicznego w wersji dla ChAD (ang. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) nasilenia choroby (mania) (ang. *Severity of illness*, SOI [mania]). W tym badaniu, pacjenci zostali przydzieleni przez badaczy do badania prowadzonego metodą próby otwartej, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia 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. Odsetki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku zastosowania dodatkowego leku były następujące: 16% w grupie stosującej arypiprazol + lit i 18% w grupie stosującej arypiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% w grupie stosującej placebo + lit i 19% w grupie stosującej placebo + walproinian.

### Populacja dzieci i młodzieży

#### *Schizofrenia u młodzieży*

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

W badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwającym od 60 do 89 tygodni, które prowadzono z udziałem młodzieży ze

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

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

Aripiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym udział wzięło 296 dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz wyjściowo mieli wynik  $\geq 20$  w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD.

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

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

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

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat aripiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (od 2 mg na dobę do 15 mg na dobę), a w drugim stałą dawkę (5 mg na dobę, 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniem otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki 2 mg na dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg na dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg na dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów miało mniej niż 13 lat. Aripiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. *Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*). Jednakże, nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował przyrost masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (<3 ng/ml) i u chłopców (<2 ng/ml) leczonych aripiprazolem wynosiła odpowiednio, 27/46 (58,7%) i 258/298 (86,6%). W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie aripiprazolu.

Aripiprazol badano także w długoterminowym badaniu leczenia podtrzymującego, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po od 13- do 26-tygodniowej stabilizacji z zastosowaniem aripiprazolu (w dawkach od 2 mg na dobę do 15 mg na dobę), pacjenci z trwałą odpowiedzią albo kontynuowali leczenie aripiprazolem, albo otrzymywali placebo przez kolejne 16 tygodni. Odsetki Kaplana-Meiera dla nawrotu w tygodniu 16. były następujące: 35% dla grupy stosującej aripiprazol oraz 52% dla grupy placebo; współczynnik ryzyka nawrotu w 16 tygodniu (aripiprazol/placebo)

wynosił 0,57 (różnica nieistotna statystycznie). Średni przyrost masy ciała w fazie stabilizacji (do 26 tygodni) w grupie otrzymującej arypiprazol wynosił 3,2 kg, natomiast w drugiej fazie badania (16 tygodni) obserwowano dalszy średni wzrost o 2,2 kg w grupie otrzymującej arypiprazol w porównaniu do 0,6 kg w grupie placebo. Objawy pozapiramidowe były zgłaszane głównie w fazie stabilizacji, u 17% pacjentów, z drgawkami stanowiącymi 6,5%.

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

Skuteczność 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 na dobę do 20 mg na dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku od 7 do 17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (*Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale*, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca 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 na dobę do 20 mg na dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg w trwającym 10 tygodni, randomizowanym badaniu prowadzonym w Korei Południowej prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci w wieku od 6 do 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 wielkość działania terapeutycznego w porównaniu do dużego wpływu efektu placebo i niejasne skutki w zakresie funkcjonowania psychospołecznego. Brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Arypiprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Proces ten przebiega trzema głównymi drogami: dehydrogenacji, hydroksylacji oraz N-dealkilacji. Jak wynika z badań *in vitro*,

enzymy CYP3A4 i CYP2D6 warunkują dehydrogenację oraz hydroksylację arypiprazolu, a N-dealkilacja jest katalizowana przez CYP3A4. Główną cząsteczką czynną znajdującą się w krążeniu ogólnym jest sam arypiprazol. W stanie stacjonarnym aktywny metabolit, dehydroarypiprazol, stanowi około 40% AUC arypiprazolu w osoczu.

### Eliminacja

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

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

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

### Dzieci i młodzież

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Płeć*

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

#### *Palenie tytoniu*

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

#### *Rasa*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Badania obejmujące podanie pojedynczej dawki leku, przeprowadzone u osób z różnego stopnia marskością wątroby (klasy Childa-Pugha A, B i C) nie wykazały, by zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 chorych z marskością wątroby klasy C, co jest liczbą niewystarczającą do wyciągnięcia wniosków dotyczących zdolności metabolicznych tych pacjentów.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

człowieka.

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

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

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

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że arypiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Arypiprazol nie zaburzał płodności w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję. Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie płodowej mineralizacji kości oraz możliwy wpływ teratogeny u szczurów, którym podawano dawki subterapeutyczne (oceniane na podstawie wartości AUC) oraz u królików, którym podawano dawki powodujące ekspozycję 3 i 11 razy przewyższającą wartość AUC występującą w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek maksymalnych zalecanych u ludzi). Toksyczny wpływ na ciężarne samice obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

ABILIFY 5 mg tabletki

Lak aluminiowy z indygotyną (E 132)

ABILIFY 10 mg tabletki

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

ABILIFY 15 mg tabletki

Żelaza tlenek żółty (E 172)

ABILIFY 30 mg tabletki

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Aluminiowe blistry perforowane, podzielne na dawki pojedyncze, w pudełkach tekturowych zawierających 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 × 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

ABILIFY 5 mg tabletki

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 × 1 tabletki)

EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 × 1 tabletki)

EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 × 1 tabletki)

EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 × 1 tabletki)

EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 × 1 tabletki)

ABILIFY 10 mg tabletki

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 tabletki)

EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 tabletki)

EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 1 tabletki)

ABILIFY 15 mg tabletki

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 1 tabletki)

ABILIFY 30 mg tabletki

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 1 tabletki)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 czerwca 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 czerwca 2009

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

{MM/RRRR}

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg aripiprazolu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

2 mg aspartamu (E 951) i 0,075 mg laktozy w tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej

### ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg aripiprazolu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

3 mg aspartamu (E 951) i 0,1125 mg laktozy w tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej

### ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 30 mg aripiprazolu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

6 mg aspartamu (E 951) i 0,225 mg laktozy w tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

### ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

10 mg: Okrągła i różowa, oznaczona na jednej stronie symbolem "A" ponad "640" i liczbą "10" na drugiej.

### ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

15 mg: Okrągła i żółta, oznaczona na jednej stronie symbolem "A" ponad "641" i liczbą "15" na drugiej.

### ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

30 mg: Okrągła i różowa, oznaczona na jednej stronie symbolem "A" ponad "643" i liczbą "30" na drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

ABILIFY jest wskazany w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniакаlnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniакаlne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem (patrz punkt 5.1).

ABILIFY jest wskazany w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w

leczeniu trwającym do 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Dorośli

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

*Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I:* zalecana dawka początkowa to 15 mg produktu ABILIFY 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 dobową nie może być większa niż 30 mg.

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

#### Dzieci i młodzież

*Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej:* zalecana dawka produktu ABILIFY, to 10 mg na dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując ABILIFY 1 mg/ml roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach, w których zwiększenie dawki jest właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1). ABILIFY jest skuteczny w przedziale dawek od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności przy zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż indywidualni pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek. ABILIFY nie jest zalecany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią w wieku poniżej 15 lat, z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.8 i 5.1).

*Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej:* zalecana dawka produktu ABILIFY to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując ABILIFY roztwór doustny 1 mg/ml) przez 2 dni, stopniowo zwiększając do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może być dłuższy niż 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobową wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych reakcji niepożądanych, w tym zdarzeń związanych z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senności, zmęczenia oraz zwiększenia masy ciała (patrz punkt 4.8). Z tego powodu dawki większe niż 10 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Młodszy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z aripiprazolem. Z tego powodu produkt ABILIFY nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Płeć*

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

#### *Palacze tytoniu*

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

#### *Dostosowanie dawki z powodu interakcji*

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania leku o silnym działaniu hamującym w stosunku do cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy ponownie zwiększyć dawkę aripiprazolu (patrz punkt 4.5).

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

### Sposób podawania

Produkt leczniczy ABILIFY jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej powinna być umieszczona w jamie ustnej na języku, gdzie szybko będzie rozpuszczała się w ślinie. Może być przyjmowana z płynami lub bez. Usunięcie z jamy ustnej tabletki w stanie nie zmienionym jest trudne. Po otwarciu blistra tabletka rozpuszczalna powinna być niezwłocznie przyjęta, ponieważ jest ona krucha. Tabletka może być również rozpuszczona w wodzie, powstałą zawiesinę należy wypić.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny mogą być stosowane alternatywnie do tabletek ABILIFY u pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu tabletek ABILIFY (patrz także punkt 5.2).

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu od kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

#### Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

#### Wydłużenie odstępu QT

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

#### Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, w trakcie leczenia arypiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez związane z leczeniem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych arypiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

#### Inne objawy pozapiramidowe

W pediatrycznych badaniach klinicznych z zastosowaniem arypiprazolu obserwowano akatyzję oraz parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego arypiprazol 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 lub wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jednakże, obserwowano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także aripiprazolem.

### Drgawki

W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia aripiprazolem. Z tego powodu aripiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów (patrz punkt 4.8).

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

#### *Zwiększona śmiertelność*

W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n = 938, średnia wieku: 82,4; zakres: od 56 do 99 lat), u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, leczonych aripiprazolem, występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 3,5% w porównaniu do 1,7% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były zróżnicowane to większość zgonów wydawała się być związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony) albo z chorobami zakaźnymi (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

#### *Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego*

U pacjentów w tych samych badaniach odnotowano działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (np. udar, przejściowe napady niedokrwienia) w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres od 78 do 88 lat). Ogólnie w tych badaniach 1,3% wszystkich pacjentów leczonych aripiprazolem zgłaszało działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego w porównaniu do 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Jednakże w jednym z tych badań z zastosowaniem ustalonego dawkowania u pacjentów leczonych aripiprazolem występowała istotna zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (patrz punkt 4.8).

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z aripiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) lub nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia aripiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, włącznie z aripiprazolem, powinni być obserwowani, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzyca powinni być regularnie monitorowani pod względem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

### Nadwrażliwość

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

### Zwiększenie masy ciała

Obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, o których wiadomo, że powodują zwiększenie masy ciała, niewłaściwym stylem życia i może prowadzić do ciężkich powikłań. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących 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 zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym 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

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

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

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

### Aspartam

ABILIFY tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera aspartam. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

### Laktoza

ABILIFY tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Sód

ABILIFY tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

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

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

### Upadki

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

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

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

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

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

### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na arypiprazol

Antagonista receptora  $H_2$  - famotydyna, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania arypiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego. Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, a więc nie jest konieczne stosowanie specjalnych dawek u palaczy tytoniu.

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

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

#### *Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4*

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa wartości AUC i  $C_{max}$  arypiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, zaś wartości AUC i  $C_{max}$  dehydroarypiprazolu odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o obniżonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia arypiprazolu w osoczu, w porównaniu do osób o podwyższonej aktywności CYP2D6. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z arypiprazolem, zakładane korzyści powinny przeważać potencjalne ryzyko dla pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z arypiprazolem, przepisaną dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2). Po odstawieniu inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed

rozpoczęciem terapii skojarzonej. W czasie równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) lub CYP2D6 (np. escitalopramu) z arypiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu.

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

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, leku silnie indukującego CYP3A4 w skojarzeniu z doustnym arypiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnie geometryczne wartości  $C_{max}$  i AUC arypiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania arypiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroarypiprazolu średnie geometryczne wartości  $C_{max}$  i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas stosowania arypiprazolem w monoterapii. Zatem dawkę arypiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną. Można się spodziewać, że jednoczesne podawanie arypiprazolu i innych leków silnie indukujących CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) może działać podobnie i dlatego należy podobnie zwiększyć dawkę. Po zakończeniu podawania leku silnie indukującego CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu do zalecanej.

#### *Walproinian i lit*

Skojarzone stosowanie walproinianów lub litu z arypiprazolem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu w skojarzeniu z arypiprazolem.

#### Możliwy wpływ arypiprazolu na inne produkty lecznicze

W czasie badań klinicznych, dawki arypiprazolu od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (stosunek deksstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (deksstrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro*, arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy.

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

#### *Zespół serotoninowy*

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

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

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym arypiprazolu) w czasie

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

#### Karmienie piersią

Arypiprazol/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie arypiprazolu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Arypiprazol nie zaburzał płodności na podstawie danych z badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję.

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

Arypiprazol wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z możliwym wpływem na układ nerwowy i wzrok, takim jak uspokojenie polekowe (sedacja), senność, omdlenie, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem arypiprazolem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

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

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

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia

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

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

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Dorośli

#### *Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)*

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

*Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I:* w 12-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną przypadki EPS stwierdzano u 23,5% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 53,3% pacjentów leczonych haloperydołem. W innym 12-tygodniowym badaniu przypadki EPS stwierdzano u 26,6% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 17,6% pacjentów leczonych litem. W długookresowym 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo podczas fazy leczenia podtrzymującego przypadki EPS wystąpiły u 18,2% pacjentów leczonych aripiprazolem i u 15,7% pacjentów otrzymujących placebo.

#### *Akatyzyja*

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

#### *Dystonia*

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

#### *Prolaktyna*

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

#### *Parametry laboratoryjne*

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

### Dzieci i młodzież

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

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj reakcji niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i

częściej niż placebo):

Senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ), oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne były zgłaszane często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej, był podobny do obserwowanego w badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo.

Profil bezpieczeństwa w długoterminowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo był podobny z wyjątkiem następujących reakcji, które były zgłaszane częściej, niż w grupie dzieci i młodzieży przyjmujących placebo: często zgłaszano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmie i leukopenię ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego arypiprazolu stwierdzono u dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce do 1260 mg niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego arypiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

### Postępowanie po przedawkowaniu

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

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

### Hemodializa

Pomimo że brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania arypiprazolu, to jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, by hemodializy były użyteczne w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania arypiprazolu z białkami osocza.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

### Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego  $D_2$  i serotoninowego  $5-HT_{1A}$  oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego  $5-HT_{2A}$ . Antagonistyczne właściwości arypiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_2$  i  $D_3$ , serotoninowych  $5-HT_{1A}$  i  $5-HT_{2A}$  oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_4$ , serotoninowych  $5-HT_{2C}$  i  $5-HT_7$ , a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych  $H_1$ . Arypiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu.

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Dorośli

##### *Schizofrenia*

Wyniki trzech krótkoterminowych badań (od 4 do 6 tygodni) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których udział wzięło 1 228 dorosłych chorych na schizofrenię, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że aripiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

Aripiprazol jest skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję na lek. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy, w ciągu 52 tygodni był podobny w obu grupach (arypiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych aripiprazolem (43%) niż haloperydolem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg [ang. *Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], wskazują na istotną poprawę w stosunku do haloperydolu.

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

##### *Przyrost masy ciała*

Wyniki badań klinicznych wskazują, że aripiprazol nie powoduje klinicznie istotnego przyrostu masy ciała. W trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena przyrostu masy ciała. U istotnie mniejszej liczby pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu z otrzymującymi olanzapinę, stwierdzono przyrost masy ciała o co najmniej 7% w porównaniu z pomiarem początkowym (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych aripiprazolem (n = 18 lub 13% pacjentów nadających się do oceny), w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę (n = 45 lub 33% pacjentów nadających się do oceny).

##### *Stężenia lipidów*

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

##### *Prolaktyna*

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

Częstość występowania hiperprolaktynemii lub zmniejszenia stężenia prolaktyny w surowicy u

pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 0,4% w porównaniu do 0,02% w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów otrzymujących aripiprazol mediana czasu do wystąpienia objawu wynosiła 30 dni, a mediana czasu trwania wynosiła 194 dni.

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

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

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz inne substancje czynne, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z wynikiem dla litu lub haloperydolu. W 12. tygodniu aripiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit lub haloperydol.

W 6-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, którzy częściowo nie reagowali na monoterapię litem lub walproinianem przez 2 tygodnie przy terapeutycznych stężeniach w surowicy, zastosowanie aripiprazolu jako dodatkowego leku w większym stopniu zwiększyło skuteczność zapobiegania objawom maniakalnym niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

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

W 52-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga [ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS] oraz w skali oceny depresji MADRS z całkowitą ilością punktów  $\leq 12$ ) w trakcie stosowania aripiprazolu (w dawce od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, połączenie z aripiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej zmniejszając ryzyko o 46% (współczynnik ryzyka 0,54) i w zapobieganiu nawrotom manii zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Zastosowanie aripiprazolu jako dodatkowego leku wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego pomiaru wyniku leczenia w ocenach ogólnego wrażenia klinicznego w wersji dla ChAD (ang. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) nasilenia choroby (mania) (ang. *Severity of illness*, SOI [mania]). W tym badaniu, pacjenci zostali przydzieleni przez badaczy do badania prowadzonego metodą próby otwartej, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia aripiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju. Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z aripiprazolem lub placebo w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju:

arypiprazol + lit; aripiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Odsetki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku zastosowania dodatkowego leku były następujące: 16% w grupie stosującej aripiprazol + lit i 18% w grupie stosującej aripiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% w grupie stosującej placebo + lit i 19% w grupie stosującej placebo + walproinian.

### Populacja dzieci i młodzieży

#### *Schizofrenia u młodzieży*

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

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

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

Aripiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym udział wzięło 296 dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychotycznymi lub bez tych objawów oraz wyjściowo mieli wynik  $\geq 20$  w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD.

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

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

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

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

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

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

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

Skuteczność aripiprazolu badano u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a (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 na dobę do 20 mg na dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku od 7 do 17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na łącznej skali tików w Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (*Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale*, TTS-YGTSS). Grupa pacjentów otrzymująca aripiprazol wykazywała poprawę mierzoną zmianą wyniku na skali TTS-YGTSS od pomiaru początkowego do pomiaru w 8 tygodniu leczenia, która wynosiła 13,35 w grupie otrzymującej małą dawkę (5 mg lub 10 mg) i 16,94 w grupie otrzymującej dużą dawkę (10 mg lub 20 mg) w porównaniu do poprawy odnotowanej u pacjentów otrzymujących placebo i zmiany wynoszącej 7,09.

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

## Wchłanianie

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

## Dystrybucja

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

## Metabolizm

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

## Eliminacja

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

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

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

## Dzieci i młodzież

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

## Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### *Płeć*

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

### *Palenie tytoniu*

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

### *Rasa*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Badania obejmujące podanie pojedynczej dawki leku, przeprowadzone u osób z różnego stopnia marskością wątroby (klasy Childa-Pugha A, B i C) nie wykazały, by zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 chorych z marskością wątroby klasy C, co jest liczbą niewystarczającą do wyciągnięcia wniosków dotyczących zdolności metabolicznych tych pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

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

Toksyczny wpływ na ciężarne samice obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Wapnia krzemian  
Kroskarmeloza sodowa  
Krospowidon  
Krzemionka koloidalna  
Ksylitol  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Aspartam (E 951)  
Acesulfam potasowy  
Aromat waniliowy (zawierający wanilinę, wanilinian etylu i laktozę)  
Kwas winowy  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

##### ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

##### ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Żelaza tlenek żółty (E 172)

##### ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Aluminiowe blistry perforowane, podzielne na dawki pojedyncze, w pudełkach tekturowych zawierających 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 czerwca 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 czerwca 2009

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

{MM/RRRR}

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABILIFY 1 mg/ml roztwór doustny

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 1 mg arypiprazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu (w ml)

200 mg fruktozy, 400 mg sacharozy, 1,8 mg parahydroksybenzoesanu metylu (E 218), 0,2 mg parahydroksybenzoesanu propylu (E 216)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Klarowny płyn, w odcieniach od bezbarwnego do jasnożółtego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

*Schizofrenia:* zalecana dawka początkowa produktu ABILIFY to 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę (tj. 10 ml lub 15 ml roztworu na dobę) z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. ABILIFY jest skuteczny w dawkach od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę (tj. od 10 ml do 30 ml roztworu na dobę). Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobowo 15 mg, to jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobowo nie może być większa niż 30 mg.

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

*Zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I:*

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

### Dzieci i młodzież

*Schizofrenia u młodzieży w wieku 15 lat i starszej:* zalecana dawka produktu ABILIFY, to 10 mg na dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując ABILIFY 1 mg/ml roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

W przypadkach, w których zwiększenie dawki jest właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1). ABILIFY jest skuteczny w przedziale dawek od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę. Nie wykazano większej skuteczności przy zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, chociaż indywidualni pacjenci mogą odnieść korzyść z zastosowania większych dawek.

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

*Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej:* zalecana dawka produktu ABILIFY to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując ABILIFY roztwór doustny 1 mg/ml) przez 2 dni, stopniowo zwiększać do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może być dłuższy niż 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobową wynosząca 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych reakcji niepożądanych, w tym zdarzeń związanych z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senności, zmęczenia oraz zwiększenia masy ciała (patrz punkt 4.8). Z tego powodu dawki większe niż 10 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Młodszy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z aripiprazolem. Z tego powodu produkt ABILIFY nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 13 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu ABILIFY w leczeniu schizofrenii i w epizodach

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

#### *Płeć*

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

#### *Palacze tytoniu*

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

#### *Dostosowanie dawki z powodu interakcji*

Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania leku o silnym działaniu hamującym w stosunku do cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy ponownie zwiększyć dawkę arypiprazolu (patrz punkt 4.5).

Dawkę arypiprazolu należy zwiększyć w przypadku równoczesnego podawania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy ponownie zmniejszyć do zalecanej (patrz punkt 4.5).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy ABILIFY jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub roztwór doustny mogą być stosowane alternatywnie do tabletek ABILIFY u pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu tabletek ABILIFY (patrz także punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu od kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

#### Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

zapobiegawcze.

### Wydłużenie odstępu QT

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

### Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, w trakcie leczenia arypiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez związane z leczeniem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych arypiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

### Inne objawy pozapiramidowe

W pediatrycznych badaniach klinicznych z zastosowaniem arypiprazolu obserwowano akatyzię oraz parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego arypiprazol 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 lub wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jednakże, obserwowano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także arypiprazolem.

### 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 skłonnością do takich napadów (patrz punkt 4.8).

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

#### *Zwiększona śmiertelność*

W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n = 938, średnia wieku: 82,4; zakres: od 56 do 99 lat), u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, leczonych 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 być związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony) albo z chorobami zakaźnymi (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

#### *Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego*

U pacjentów w tych samych badaniach odnotowano działania niepożądane dotyczące krążenia

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

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z aripiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) lub nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia aripiprazolem i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, włącznie z aripiprazolem, powinni być obserwowani, czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod względem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

### Nadwrażliwość

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

### Zwiększenie masy ciała

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

### Dysfagia

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

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

Podczas przyjmowania aripiprazolu u pacjentów mogą występować zwiększone popędy, w szczególności popęd do hazardu i niezdolność do kontrolowania tych popędów. Inne zgłaszane popędy

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

#### Fruktoza

Roztwór doustny zawiera fruktozę. Fruktoza może uszkadzać zęby. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Sacharoza

Roztwór doustny zawiera sacharozę. Sacharoza może mieć szkodliwy wpływ na zęby. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### Parahydroksybenzoesany

Roztwór doustny zawiera parahydroksybenzoesan metylu oraz parahydroksybenzoesan propylu. Lek może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

#### Sód

Roztwór doustny zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

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

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

#### Upadki

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

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

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny  $\alpha_1$ , aripiprazol może nasilać działanie niektórych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

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

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

#### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na arypiprazol

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

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

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

##### *Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4*

Wyniki badań klinicznych z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa wartości AUC i C<sub>max</sub> arypiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, zaś wartości AUC i C<sub>max</sub> 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 przeważać potencjalne ryzyko dla pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z arypiprazolem, przepisaną dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2). Po odstawieniu inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem terapii skojarzonej. W czasie równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) lub CYP2D6 (np. escitalopramu) z arypiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu.

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

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, leku silnie indukującego CYP3A4 w skojarzeniu z doustnym arypiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnie geometryczne wartości C<sub>max</sub> i AUC arypiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania arypiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroarypiprazolu średnie geometryczne wartości C<sub>max</sub> i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas stosowania arypiprazolem w monoterapii. Zatem dawkę arypiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną. Można się spodziewać, że jednoczesne podawanie arypiprazolu i innych leków silnie indukujących CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) może działać podobnie i dlatego należy podobnie zwiększyć dawkę. Po zakończeniu podawania leku silnie indukującego CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu do zalecanej.

##### *Walproinian i lit*

Skojarzone stosowanie walproinianów lub litu z arypiprazolem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu w skojarzeniu z arypiprazolem.

#### Możliwy wpływ arypiprazolu na inne produkty lecznicze

W czasie badań klinicznych, dawki arypiprazolu od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (stosunek deksztrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (deksztrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro*, arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy.

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

#### *Zespół serotoninowy*

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

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

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

### Karmienie piersią

Arypiprazol/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie arypiprazolu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Arypiprazol nie zaburzał płodności na podstawie danych z badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję.

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

Arypiprazol wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z możliwym wpływem na układ nerwowy i wzrok, takim jak uspokojenie polekowe (sedacja), senność, omdlenie, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo były akatyzja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem aripiprazolem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

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

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

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd alergiczny lub pokrzywkę)
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		Hiperprolaktynemia Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Cukrzycowa kwasica ketonowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Cukrzyca	Hiperglikemia	Hiponatremia Anoreksja
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsensowność Lęk Niepokój, zwł. ruchowy	Depresja Hiperseksualność	Próby samobójcze, myśli samobójcze i dokonane samobójstwa (patrz punkt 4.4) Patologiczne uzależnienie od hazardu Zaburzenie kontroli impulsów Obżarstwo Kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy Poriomania Zachowania agresywne Nadmierne pobudzenie Nerwowość

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Aktyzja Zaburzenia pozapiramidowe Drżenie Bóle głowy Sedacja Senność Zawroty głowy	Późne dyskinezy Dystonia Zespół „niespokojnych nóg”	Złośliwy zespół neuroleptyczny Drgawki typu <i>grand mal</i> Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy
<b>Zaburzenia oka</b>	Niewyraźne widzenie	Podwójne widzenie Światłowstręt (fotofobia)	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych
<b>Zaburzenia serca</b>		Tachykardia	Nagły zgon niewyjaśniony <i>Torsades de pointes</i> Arytmia komorowa Zatrzymanie akcji serca Bradykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Hipotensja ortostatyczna	Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich) Nadciśnienie tętnicze Omdlenia
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Czkawka	Zachłystowe zapalenie płuc Skurcz krtani Skurcz części ustnej gardła
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Zaparcia Niestrawność Nudności Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty		Zapalenie trzustki Dysfagia Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Dyskomfort w obrębie żołądka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Niewydolność wątroby Zapalenie wątroby Żółtaczką
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Wysypka Reakcja fotoalergiczna Łysienie Nadmierne pocenie się Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Sztywność
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>			Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			Priapizm

	Często	Niezbyt często	Nieznana
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b>			Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Wydłużenie odstępu QT Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Dorośli

##### *Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)*

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

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

##### *Akatyzja*

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo przypadki 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 liczba przypadków akatyzji wynosiła 6,2% w grupie aripiprazolu i 3,0% w grupie placebo.

##### *Dystonia*

Efekt klasy terapeutycznej: objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą

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

#### *Prolaktyna*

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

#### *Parametry laboratoryjne*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

W krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo, w którym udział wzięło 302 nastolatków (od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania i rodzaj reakcji niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo):

Senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe były zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ), oraz suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, niedociśnienie ortostatyczne były zgłaszane często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Profil bezpieczeństwa w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej, był podobny do obserwowanego w badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo.

Profil bezpieczeństwa w długoterminowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo był podobny z wyjątkiem następujących reakcji, które były zgłaszane częściej, niż w grupie dzieci i młodzieży przyjmujących placebo: często zgłaszano zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, arytmie i leukopenię ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego arypiprazolu stwierdzono u dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce do 1260 mg niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego arypiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

### Postępowanie po przedawkowaniu

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

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

### Hemodializa

Pomimo że brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania arypiprazolu, to jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, by hemodializy były użyteczne w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania arypiprazolu z białkami osocza.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D<sub>2</sub> i serotoninowego 5-HT<sub>1A</sub> oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT<sub>2A</sub>. Antagonistyczne właściwości arypiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>, serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D<sub>4</sub>, serotoninowych 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H<sub>1</sub>. Arypiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Dorośli

###### *Schizofrenia*

Wyniki trzech krótkoterminowych badań (od 4 do 6 tygodni) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których udział wzięło 1 228 dorosłych chorych na schizofrenię, u których stwierdzano objawy pozytywne lub negatywne, wykazały, że arypiprazol powoduje istotnie większą poprawę w zakresie objawów psychotycznych niż placebo.

Arypiprazol jest skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję na lek. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy, w ciągu 52 tygodni był podobny w obu grupach (arypiprazol 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych arypiprazolem (43%) niż haloperydołem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg [ang. *Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], wskazują na istotną poprawę w stosunku do haloperydolu.

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

### *Przyrost masy ciała*

Wyniki badań klinicznych wskazują, że aripiprazol nie powoduje klinicznie istotnego przyrostu masy ciała. W trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena przyrostu masy ciała. U istotnie mniejszej liczby pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu z otrzymującymi olanzapinę, stwierdzono przyrost masy ciała o co najmniej 7% w porównaniu z pomiarem początkowym (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych aripiprazolem (n = 18 lub 13% pacjentów nadających się do oceny), w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę (n = 45 lub 33% pacjentów nadających się do oceny).

### *Stężenia lipidów*

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

### *Prolaktyna*

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

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

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

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

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz inne substancje czynne, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z wynikiem dla litu lub haloperydolu. W 12. tygodniu aripiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit lub haloperydol.

W 6-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, którzy częściowo nie reagowali na monoterapię litem lub walproinianem przez 2 tygodnie przy terapeutycznych stężeniach w surowicy, zastosowanie aripiprazolu jako dodatkowego leku w większym stopniu zwiększyło skuteczność zapobiegania

objawom maniakalnym niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

W 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które przedłużono o 74 tygodnie, u pacjentów z objawami maniakalnymi, którzy osiągnęli remisję w trakcie stosowania 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 badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga [ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS] oraz w skali oceny depresji MADRS z całkowitą ilością punktów  $\leq 12$ ) w trakcie stosowania arypiprazolu (w dawce od 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 zmniejszając ryzyko o 46% (współczynnik ryzyka 0,54) i w zapobieganiu nawrotom manii zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Zastosowanie arypiprazolu jako dodatkowego leku wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego pomiaru wyniku leczenia w ocenach ogólnego wrażenia klinicznego w wersji dla ChAD (ang. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) nasilenia choroby (mania) (ang. *Severity of illness*, SOI [mania]). W tym badaniu, pacjenci zostali przydzieleni przez badaczy do badania prowadzonego metodą próby otwartej, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia 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. Odsetki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku zastosowania dodatkowego leku były następujące: 16% w grupie stosującej arypiprazol + lit i 18% w grupie stosującej arypiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% w grupie stosującej placebo + lit i 19% w grupie stosującej placebo + walproinian.

### Populacja dzieci i młodzieży

#### *Schizofrenia u młodzieży*

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

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

u starszych pacjentów.

*Epizody maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I u dzieci i młodzieży*  
Arypiprazol badano w 30-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym udział wzięło 296 dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat), którzy spełnili kryteria diagnostyczne według DSM-IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) dla zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z epizodami maniakalnymi lub mieszanymi z objawami psychiatrycznymi lub bez tych objawów oraz wyjściowo mieli wynik  $\geq 20$  w skali manii według Younga (Y-MRS). Wśród pacjentów włączonych do podstawowej analizy skuteczności, 139 pacjentów miało postawioną diagnozę aktualnie współistniejącego ADHD.

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

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

*Drażliwość związana z zaburzeniami autystycznymi u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2)*  
U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat arypiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (od 2 mg na dobę do 15 mg na dobę), a w drugim stałą dawkę (5 mg na dobę, 10 mg na dobę lub 15 mg na dobę)] oraz jednym 52-tygodniowym badaniem otwartym. Dawkowanie w tych badaniach rozpoczynano od dawki 2 mg na dobę, po tygodniu zwiększanej do 5 mg na dobę, a następnie zwiększanej w odstępach tygodniowych o 5 mg na dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej. Ponad 75% pacjentów miało mniej niż 13 lat. Arypiprazol wykazał statystycznie większą skuteczność w porównaniu do placebo w podskali dotyczącej drażliwości Listy Zachowań Aberracyjnych (ang. *Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*). Jednakże, nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Profil bezpieczeństwa obejmował przyrost masy ciała i zmianę stężenia prolaktyny. Czas trwania długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa był ograniczony do 52-tygodni. W zebranych badaniach, częstość występowania małego stężenia prolaktyny u dziewcząt (<3 ng/ml) i u chłopców (<2 ng/ml) leczonych arypiprazolem wynosiła odpowiednio, 27/46 (58,7%) i 258/298 (86,6%). W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo średni przyrost masy ciała wynosił 0,4 kg w grupie placebo i 1,6 kg w grupie arypiprazolu.

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

*Tiki związane z zespołem Tourette'a u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2)*  
Skuteczność 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 na dobę do 20 mg na dobę i dawki początkowej wynoszącej 2 mg. Pacjenci byli w wieku od 7 do 17 lat i przed rozpoczęciem leczenia uzyskali średni wynik 30 na

łączonej 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 (arypiprazol: n = 32, placebo: n = 29) oceniano również w przypadku podawania zmiennych dawek od 2 mg na dobę do 20 mg na dobę z dawką początkową wynoszącą 2 mg w trwającym 10 tygodni, randomizowanym badaniu prowadzonym w Korei Południowej prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci w wieku od 6 do 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 wielkość działania terapeutycznego w porównaniu do dużego wpływu efektu placebo i niejasne skutki w zakresie funkcjonowania psychospołecznego. Brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu w tej niestabilnej chorobie.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

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

#### *Roztwór doustny*

Arypiprazol po podaniu doustnym w postaci roztworu jest dobrze wchłaniany. W przypadku stosowania dawek równoważnych, wartości maksymalnego stężenia arypiprazolu ( $C_{max}$ ) w osoczu po zastosowaniu roztworu doustnego były nieco wyższe niż w przypadku tabletek, niemniej ogólna ekspozycja (AUC) była porównywalna. W badaniu dotyczącym biorównoważności względnej porównywano farmakokinetykę 30 mg arypiprazolu w formie roztworu doustnego oraz tabletek 30 mg arypiprazolu u osób zdrowych. Stosunek wartości średnich geometrycznych  $C_{max}$  oznaczanych dla roztworu i tabletek wynosił 122% (n = 30). Farmakokinetyki pojedynczych dawek arypiprazolu były liniowe oraz proporcjonalnie zależne od dawki.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Płeć*

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

##### *Palenie tytoniu*

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

##### *Rasa*

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Badania obejmujące podanie pojedynczej dawki leku, przeprowadzone u osób z różnego stopnia marskością wątroby (klasy Childa-Pugha A, B i C) nie wykazały, by zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 chorych z marskością wątroby klasy C, co jest liczbą niewystarczającą do wyciągnięcia wniosków dotyczących zdolności metabolicznych tych pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że arypiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Arypiprazol nie zaburzał płodności w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję. Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie płodowej mineralizacji kości oraz możliwy wpływ teratogeny u szczurów, którym podawano dawki subterapeutyczne (oceniane na podstawie wartości AUC) oraz u królików, którym podawano dawki powodujące ekspozycję 3 i 11 razy przewyższającą wartość AUC występującą w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek maksymalnych zalecanych u ludzi). Toksyczny wpływ na ciężarne samice obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu edetynian  
Fruktoza  
Gliceryna  
Kwas mlekowy  
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)  
Glikol propylenowy  
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)  
Sodu wodorotlenek  
Sacharoza  
Woda oczyszczona  
Aromat pomarańczowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Roztworu doustnego nie należy rozcieńczać innymi płynami bądź mieszać z jakimkolwiek pokarmem przed jego podaniem.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

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

Butelki typu PET, zawierające 50 ml, 150 ml lub 480 ml, z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.

Do pudełka tekturowego zawierającego 1 butelkę dołączone są polipropylenowa miarka dozująca z podziałką co 2,5 ml i polipropylenowa pipeta z podziałką co 0,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/033 (1 mg/ml, 50 ml butelka)  
EU/1/04/276/034 (1 mg/ml, 150 ml butelka)  
EU/1/04/276/035 (1 mg/ml, 480 ml butelka)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 czerwca 2004  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 czerwca 2009

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

{MM/RRRR}

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

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 7,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml zawiera 7,5 mg aripiprazolu. Każda fiolka zawiera 9,75 mg aripiprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny, roztwór wodny.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

ABILIFY roztwór do wstrzykiwań jest wskazany do szybkiego opanowania niepokoju i zaburzeń zachowania u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub u pacjentów z epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, kiedy leczenie doustne nie jest właściwe.

Leczenie produktem leczniczym ABILIFY roztwór do wstrzykiwań należy odstawić tak szybko, jak jest to klinicznie uzasadnione i należy rozpocząć stosowanie doustnego aripiprazolu.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań wynosi 9,75 mg (1,3 ml), podana jako pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe. Skuteczna dawka produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań mieści się w zakresie 5,25 mg do 15 mg podana jako pojedyncze wstrzyknięcie. Mniejsza dawka 5,25 mg (0,7 ml) może być podana na podstawie oceny indywidualnego stanu klinicznego, która powinna obejmować także wzięcie pod uwagę produktów leczniczych już podanych albo w leczeniu podtrzymującym, albo ostrym (patrz punkt 4.5).

Drugie wstrzyknięcie może być podane 2 godziny po pierwszym na podstawie oceny indywidualnego stanu klinicznego, a podawać należy nie więcej niż trzy wstrzyknięcia w ciągu każdych 24 godzin.

Maksymalna dawka dobową aripiprazolu wynosi 30 mg (włączając w to wszystkie postacie produktu leczniczego ABILIFY).

Jeśli wskazana jest kontynuacja leczenia doustnego postacią aripiprazolu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego ABILIFY tabletki, ABILIFY tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej lub ABILIFY roztwór doustny.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ABILIFY u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Płeć*

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

#### *Palacze tytoniu*

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

#### *Dostosowanie dawki z powodu interakcji*

Dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania leku o silnym działaniu hamującym w stosunku do cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy ponownie zwiększyć dawkę aripiprazolu (patrz punkt 4.5).

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

#### Sposób podawania

ABILIFY roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony do podania domięśniowego.

W celu zwiększenia wchłaniania i zminimalizowania jego zmienności zalecane jest wykonywanie wstrzyknięć w mięsień naramienny lub głęboko w mięsień pośladkowy wielki z ominięciem obszarów otłuszczonych.

Produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań nie należy podawać dożylnie lub podskórnie.

Produkt leczniczy jest gotowy do użycia i przeznaczony tylko do krótkotrwałego stosowania (patrz punkt 5.1).

### **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**

Skuteczność produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań u pacjentów z niepokojem i zaburzeniami zachowania nie została ustalona w odniesieniu do stanów innych niż schizofrenia i epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I.

Jednoczesne podawanie leków przeciwpsychotycznych w postaci wstrzyknień i benzodiazepin drogą pozajelitową może być związane z nadmierną sedacją i depresją krążenia i oddechową. Jeśli leczenie benzodiazepiną w postaci pozajelitowej jest uznane za konieczne dodatkowo do leczenia arypiprazolem w postaci roztworu do wstrzykiwań, pacjenci powinni być monitorowani czy nie występuje u nich nadmierna sedacja i ortostatyczny spadek ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5).

Pacjenci otrzymujący ABILIFY roztwór do wstrzykiwań powinni być obserwowani, czy nie występuje u nich ortostatyczny spadek ciśnienia krwi. Należy regularnie monitorować ciśnienie krwi, tętno, częstość oddechu i poziom świadomości.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań nie były oceniane u pacjentów z zatruciem alkoholem lub produktami leczniczymi (ani przepisowanymi, ani niedozwolonymi produktami leczniczymi).

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu od kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

#### Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

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

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia w wywiadzie), chorobą naczyń mózgu, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub z nadciśnieniem tętniczym, w tym postępującym lub złośliwym. Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki 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 arypiprazolem i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze (patrz punkt 4.8).

#### Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych leczenia doustną postacią arypiprazolu częstość występowania wydłużenia odstępu QT była porównywalna z placebo. Arypiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.8).

#### Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, w trakcie leczenia arypiprazolem zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez związane z leczeniem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych arypiprazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

#### Inne objawy pozapiramidowe

W pediatrycznych badaniach klinicznych z zastosowaniem arypiprazolu obserwowano akatyzię oraz parkinsonizm. Jeśli u pacjenta przyjmującego arypiprazol wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe innych zaburzeń pozapiramidowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki oraz

wprowadzenie ścisłej kontroli klinicznej.

### Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS)

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

### Drgawki

W badaniach klinicznych odnotowano niezbyt częste przypadki napadów drgawek w czasie leczenia aripiprazolem. Z tego powodu aripiprazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów (patrz punkt 4.8).

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

#### *Zwiększona śmiertelność*

W trzech badaniach kontrolowanych placebo (n = 938, średnia wieku: 82,4; zakres: od 56 do 99 lat), u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera, leczonych aripiprazolem, występowało zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość zgonów u pacjentów leczonych aripiprazolem wynosiła 3,5% w porównaniu do 1,7% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były zróżnicowane to większość zgonów wydawała się być związana albo z chorobami układu krążenia (np. niewydolność serca, nagłe zgony) albo z chorobami zakaźnymi (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

#### *Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego*

U pacjentów w tych samych badaniach odnotowano działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego (np. udar, przejściowe napady niedokrwienia) w tym o przebiegu zakończonym zgonem (średnia wieku: 84 lata; zakres od 78 do 88 lat). Ogólnie w tych badaniach 1,3% wszystkich pacjentów leczonych aripiprazolem zgłaszało działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego w porównaniu do 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Jednakże w jednym z tych badań z zastosowaniem ustalonego dawkowania u pacjentów leczonych aripiprazolem występowała istotna zależność odpowiedzi od dawki dla działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (patrz punkt 4.8).

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, opisywano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynnikiem ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych z aripiprazolem nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzyca) lub nieprawidłowych wartości laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do placebo. Nie jest dostępna dokładna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, która pozwalałaby na dokonanie bezpośredniego porównania leczenia aripiprazolem i innymi atypowymi lekami

przeciwpyschotycznymi. Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpyschotycznymi, 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 względem pogorszenia kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

### Nadwrażliwość

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

### Zwiększenie masy ciała

Obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym zwiększenie masy ciała jest zwykle spowodowane współistniejącymi chorobami, stosowaniem leków przeciwpyschotycznych, 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 w postaci doustnej. 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 zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym 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

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

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

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

### Sód

ABILIFY roztwór do wstrzykiwań zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

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

Pomimo wysokiej częstości współistnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz zespołu ADHD, dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania arypiprazolu oraz

stymulantów są bardzo ograniczone; dlatego też należy zachować wyjątkową ostrożność w razie podawania tych produktów jednocześnie.

### Upadki

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

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań. Informacje podane poniżej uzyskano z badań aripiprazolu w postaci doustnej.

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny  $\alpha_1$ , aripiprazol może nasilać działanie niektórych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

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

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

### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na ABILIFY roztwór do wstrzykiwań

Jednoczesne podanie lorazepamu roztwór do wstrzykiwań nie wpłynęło na farmakokinetykę produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań. Jednakże w badaniu pojedynczej dawki po domięśniowym podaniu aripiprazolu (dawka 15 mg) osobom zdrowym jednocześnie z podaniem domięśniowym lorazepamu (dawka 2 mg) nasilenie sedacji było większe po podaniu leków w skojarzeniu, w porównaniu do obserwowanego tylko po podaniu aripiprazolu.

Antagonista receptora  $H_2$  - famotydyna, lek hamujący uwalnianie kwasu żołądkowego, zmniejsza szybkość wchłaniania aripiprazolu, jednak działanie to nie ma znaczenia klinicznego. Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, a więc nie jest konieczne stosowanie specjalnych dawek u palaczy tytoniu.

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

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

#### *Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4*

Wyniki badań klinicznych doustnej postaci aripiprazolu z udziałem zdrowych osób wskazują, że silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększa wartości AUC i  $C_{max}$  aripiprazolu odpowiednio o 63% i 37%, zaś wartości AUC i  $C_{max}$  dehydroarypiprazolu odpowiednio o 77% i 43%. W grupie osób o obniżonej aktywności CYP2D6, równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia aripiprazolu w osoczu, w porównaniu do osób o podwyższonej aktywności CYP2D6. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu albo innych silnych inhibitorów CYP3A4 z aripiprazolem, zakładane korzyści powinny przeważać potencjalne ryzyko dla pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu z aripiprazolem, przepisana dawkę

arypiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Inne leki silnie hamujące aktywność CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, mogą powodować podobne skutki jak ketokonazol i w takich przypadkach należy podobnie zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2). Po odstawieniu inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy zwiększyć do tej, jaką stosowano przed rozpoczęciem terapii skojarzonej. W czasie równoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) lub CYP2D6 (np. escitalopramu) z arypiprazolem, można spodziewać się niewielkiego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu.

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

Po jednoczesnym podaniu karbamazepiny, leku silnie indukującego CYP3A4 w skojarzeniu z doustnym arypiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnie geometryczne wartości  $C_{max}$  i AUC arypiprazolu zmniejszyły się odpowiednio o 68% i 73%, w stosunku do wartości tych parametrów podczas stosowania arypiprazolu (30 mg) w monoterapii. Podobnie, w przypadku dehydroarypiprazolu średnie geometryczne wartości  $C_{max}$  i AUC po jednoczesnym podaniu karbamazepiny zmniejszają się odpowiednio o 69% i 71%, w stosunku do ich wartości podczas stosowania arypiprazolem w monoterapii. Zatem dawkę arypiprazolu należy podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z karbamazepiną. Można się spodziewać, że jednoczesne podawanie arypiprazolu i innych leków silnie indukujących CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca) może działać podobnie i dlatego należy podobnie zwiększyć dawkę. Po zakończeniu podawania leku silnie indukującego CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę arypiprazolu do zalecanej.

#### *Walproinian i lit*

Skojarzone stosowanie walproinianów lub litu z arypiprazolem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu w skojarzeniu z arypiprazolem.

#### Możliwy wpływ arypiprazolu na inne produkty lecznicze

Równoczesne podanie produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań nie wpłynęło na farmakokinetykę lorazepamu w postaci roztworu do wstrzykiwań. Jednakże w badaniu pojedynczej dawki po domięśniowym podaniu arypiprazolu (dawka 15 mg) osobom zdrowym jednocześnie z podaniem domięśniowym lorazepamu (dawka 2 mg), obserwowany ortostatyczny spadek ciśnienia krwi był większy po podaniu leków w skojarzeniu, w porównaniu do obserwowanego tylko po lorazepamie.

W czasie badań klinicznych doustne dawki arypiprazolu od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (stosunek deksstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (deksstrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro*, arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy.

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

#### *Zespół serotoninowy*

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

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

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

### Karmienie piersią

Aripiprazol/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie aripiprazolu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Aripiprazol nie zaburzał płodności na podstawie danych z badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aripiprazol wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z możliwym wpływem na układ nerwowy i wzrok, takim jak uspokojenie polekowe (sedacja), senność, omdlenie, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo były nudności, zawroty głowy i senność, każda występująca częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem aripiprazolem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

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

niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

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

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Czkawka	Zachłystowe zapalenie płuc Skurcz krtani Skurcz części ustnej gardła
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Zaparcia Niestrawność Nudności Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty	Suchość w jamie ustnej	Zapalenie trzustki Dysfagia Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Dyskomfort w obrębie żołądka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Niewydolność wątroby Zapalenie wątroby Żółtaczka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Wysypka Reakcja fotoalergiczna Łysienie Nadmierne pocenie się Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza) Bóle mięśniowe Szttywność
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>			Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			Priapizm
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie		Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy

	Często	Niezbyt często	Nieznana
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zwiększone ciśnienie rozkurczowe krwi	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Wydłużenie odstępu QT Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Wahania stężenia glukozy we krwi Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)*

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

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

##### *Akatyzja*

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

##### *Dystonia*

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

### *Prolaktyna*

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

### *Parametry laboratoryjne*

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

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

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłaszano żadnych przypadków przedawkowania związanych z reakcjami niepożądanymi podczas badań klinicznych produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć nieumyślnego wstrzyknięcia produktu leczniczego do naczynia krwionośnego. Po potwierdzonym lub podejrzewanym przypadkowym przedawkowaniu/nieumyślnym podaniu dożylnym konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta i jeśli pojawią się wszelkie potencjalne ciężkie medycznie objawy lub oznaki, wymagane jest monitorowanie pacjenta, które powinno obejmować ciągłe monitorowanie elektrokardiograficzne. Medyczny nadzór i monitorowanie powinno być prowadzone do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu stwierdzono u dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce do 1260 mg niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego aripiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

### Postępowanie po przedawkowaniu

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

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

### Hemodializa

Pomimo że brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania aripiprazolu, to jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, by hemodializy były użyteczne w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania aripiprazolu z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego  $D_2$  i serotoniny  $5-HT_{1A}$  oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoniny  $5-HT_{2A}$ . Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_2$  i  $D_3$ , serotoniny  $5-HT_{1A}$  i  $5-HT_{2A}$  oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_4$ , serotoniny  $5-HT_{2C}$  i  $5-HT_7$ , a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych  $H_1$ . Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoniny pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych aripiprazolu.

Aripiprazol w dawkach od 0,5 mg do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego  $^{11}C$ , ligandu receptora  $D_2/D_3$ , w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Nadmierne pobudzenie u chorych na schizofrenię i z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I leczonych produktem leczniczym ABILIFY roztwór do wstrzykiwań*

W dwóch krótkoterminowych (24 godzinnych) kontrolowanych placebo badaniach obejmujących 554 dorosłych pacjentów ze schizofrenią z objawami pobudzenia i zaburzeniami zachowania, stosowanie produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań związane było ze statystycznie istotnie większą poprawą w zakresie objawów pobudzenia/zachowania niż z placebo i była podobna do występującej po haloperydolu.

W jednym krótkoterminowym (24 godzinnym) badaniu klinicznym, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonym w grupie 291 pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym z objawami pobudzenia i zaburzeniami zachowania, ABILIFY roztwór do wstrzykiwań powodował statystycznie istotne zmniejszenie objawów pobudzenia/zaburzeń zachowania w porównaniu do placebo, a jego działanie było podobne do lorazepamu stosowanego jako lek referencyjny. Obserwowana średnia poprawa wyjściowego wyniku skali PANSS Excitement Component dla głównego punktu końcowego – 2 godzin wynosiła 5,8 w grupie placebo, 9,6 w grupie lorazepamu i

8,7 w grupie produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań. Analizy w podgrupie pacjentów z epizodami mieszanymi lub u pacjentów ze znaczącym pobudzeniem wykazała podobny wzór skuteczności jak w całej grupie, ale ze względu na zmniejszone wielkości grup nie można było ocenić istotności statystycznej.

#### *Schizofrenia leczona aripiprazolem w postaci doustnej*

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

Aripiprazol jest skuteczny w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u tych dorosłych pacjentów, u których obserwowano wstępną dobrą reakcję na lek. W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą haloperydol, odsetek pacjentów, u których udało się utrzymać dobrą reakcję na produkt leczniczy w ciągu 52 tygodni, był podobny w obu grupach (aripiprazol w postaci doustnej 77% i haloperydol 73%). Badanie ukończyła istotnie większa grupa pacjentów leczonych doustnym aripiprazolem (43%) niż doustnym haloperydolem (30%). Wyniki uzyskane w skalach ocen stosowanych jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, w tym w skali PANSS i w skali oceny depresji Montgomery-Asberg [ang. *Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], wskazują na istotną poprawę w stosunku do haloperydolu.

W trwającym 26 tygodni badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z ustabilizowaną przewlekłą schizofrenią stwierdzono, że leczenie aripiprazolem w postaci doustnej powoduje większe zmniejszenie częstości nawrotów, 34% w grupie leczonych doustnym aripiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo.

#### *Przyrost masy ciała*

Wyniki badań klinicznych aripiprazolu w postaci doustnej wskazują, że doustny aripiprazol nie powoduje klinicznie istotnego przyrostu masy ciała. W trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przyrostu masy ciała. U istotnie mniejszej liczby pacjentów leczonych aripiprazolem w porównaniu z otrzymującymi olanzapinę, stwierdzono przyrost masy ciała o co najmniej 7% w porównaniu z pomiarem początkowym (tzn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych aripiprazolem w postaci doustnej (n = 18 lub 13% pacjentów nadających się do oceny), w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę w postaci doustnej (n = 45 lub 33% pacjentów nadających się do oceny).

#### *Stężenia lipidów*

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

#### *Prolaktyna*

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

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

### *Epizody maniakalne w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I leczone aripiprazolem podawanym doustnie*

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

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

W dwóch 12-tygodniowych badaniach, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz inne substancje czynne, u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. tygodniu badania, a wynik leczenia podtrzymującego był w 12. tygodniu badania porównywalny z wynikiem dla litu lub haloperydolu. W 12. tygodniu aripiprazol powodował także remisję objawów maniakalnych u porównywalnej liczby pacjentów co lit lub haloperydol.

W 6-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów z epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z objawami lub bez objawów psychotycznych, którzy częściowo nie reagowali na monoterapię litem lub walproinianem przez 2 tygodnie przy terapeutycznych stężeniach w surowicy, zastosowanie aripiprazolu jako dodatkowego leku w większym stopniu zwiększyło skuteczność zapobiegania objawom maniakalnym niż stosowanie litu lub walproinianu w monoterapii.

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

W 52-tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów z obecnym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, którzy osiągnęli trwałą remisję (w skali oceny manii Younga [ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS] oraz w skali oceny depresji MADRS z całkowitą ilością punktów  $\leq 12$ ) w trakcie stosowania aripiprazolu (w dawce od 10 mg na dobę do 30 mg na dobę) w skojarzeniu z litem lub walproinianem przez 12 kolejnych tygodni, połączenie z aripiprazolem wykazało przewagę nad placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby afektywnej dwubiegunowej zmniejszając ryzyko o 46% (współczynnik ryzyka 0,54) i w zapobieganiu nawrotom manii zmniejszając ryzyko o 65% (współczynnik ryzyka 0,35), ale nie wykazało przewagi nad placebo w zapobieganiu nawrotowi depresji. Zastosowanie aripiprazolu jako dodatkowego leku wykazało przewagę wobec placebo w przypadku drugorzędowego pomiaru wyniku leczenia w ocenach ogólnego wrażenia klinicznego w wersji dla ChAD (ang. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) nasilenia choroby (mania) (ang. *Severity of illness*, SOI [mania]). W tym badaniu, pacjenci zostali przydzieleni przez badaczy do badania prowadzonego metodą próby otwartej, z zastosowaniem litu lub walproinianu w monoterapii, w celu oceny częściowego braku odpowiedzi. Pacjenci byli stabilizowani przez co najmniej 12 kolejnych tygodni za pomocą skojarzenia aripiprazolu i stosowanego wcześniej stabilizatora nastroju. Pacjenci stabilni byli następnie losowo przydzielani do grupy kontynuującej stosowanie tego samego stabilizatora nastroju z aripiprazolem lub placebo w badaniu metodą podwójnie ślepej próby. W fazie randomizowanej oceniano cztery podgrupy stabilizatora nastroju: aripiprazol + lit; aripiprazol + walproinian; placebo + lit; placebo + walproinian. Odsetki Kaplana-Meiera dla nawrotu jakiegokolwiek zaburzenia nastroju w przypadku zastosowania dodatkowego leku były następujące: 16% w grupie stosującej aripiprazol + lit i 18% w grupie stosującej

arypiprazol + walproinian, w porównaniu do 45% w grupie stosującej placebo + lit i 19% w grupie stosującej placebo + walproinian.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ABILIFY 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 podany domięśniowo jako pojedyncza dawka osobom zdrowym jest dobrze wchłaniany i wykazuje bezwzględną biodostępność 100%. Wartość AUC arypiprazolu w pierwszych 2 godzinach po wstrzyknięciu domięśniowym była o 90% większa niż wartość AUC po podaniu tej samej dawki w postaci tabletki; ogólnoustrojowe oddziaływanie było zazwyczaj podobne w przypadku obu postaci farmaceutycznych. W 2 badaniach u osób zdrowych średni czas do wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił 1 i 3 godziny po podaniu.

### Dystrybucja

Na podstawie wyników z badań arypiprazolu w postaci doustnej stwierdzono, że arypiprazol jest rozmieszczany w całym organizmie, pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 l/kg, co wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. W stężeniach terapeutycznych arypiprazol i dehydroarypiprazol wiążą się w ponad 99% z białkami surowicy, głównie z albuminami.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Płeć*

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

### *Palenie tytoniu*

Populacyjne badanie farmakokinetyczne arypiprazolu w postaci doustnej nie wykazało żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce arypiprazolu zależnych od palenia tytoniu.

### *Rasa*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Badania obejmujące podanie pojedynczej dawki leku, przeprowadzone u osób z różnego stopnia marskością wątroby (klasy Childa-Pugha A, B i C) nie wykazały, by zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę arypiprazolu i dehydroarypiprazolu, jednak w badaniu wzięło udział tylko 3 chorych z marskością wątroby klasy C, co jest liczbą niewystarczającą do wyciągnięcia wniosków dotyczących zdolności metabolicznych tych pacjentów.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podanie produktu leczniczego ABILIFY roztwór do wstrzykiwań było dobrze tolerowane i nie powodowało bezpośredniego wpływu toksycznego na docelowy narząd u szczurów lub małp po dawkach wielokrotnych w ogólnoustrojowych ekspozycjach (AUC), które były odpowiednio 15 i 5 razy większe niż ekspozycja u ludzi po podaniu maksymalnej dawki dla człowieka wynoszącej 30 mg w podaniu domięśniowym. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję po podaniu dożylnym nie obserwowano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa przy ekspozycji matek do 15 (szczury) i 29 (króliki) razy większej niż ekspozycja u człowieka po podaniu dawki 30 mg.

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

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

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

rozpuszczalności określona *in vitro*.

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

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że aripiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Aripiprazol nie zaburzał płodności w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję. Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie płodowej mineralizacji kości oraz możliwy wpływ teratogeny u szczurów, którym podawano dawki subterapeutyczne (oceniane na podstawie wartości AUC) oraz u królików, którym podawano dawki powodujące ekspozycję 3 i 11 razy przewyższającą wartość AUC występującą w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek maksymalnych zalecanych u ludzi). Toksyczny wpływ na ciężarne samice obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sulfobutyloeter  $\beta$ -cyklodekstryny  
Kwas winowy  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy  
Po otwarciu: produkt należy natychmiast użyć.

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

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

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

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę przeznaczoną do jednorazowego użycia ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej i zrywalną plombą aluminiową.

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

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

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam

Holandia

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

EU/1/04/276/036

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 czerwca 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 czerwca 2009

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

{MM/RRRR}

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Francja

Zambon S.p.A.  
Via della Chimica, 9  
I-36100 Vicenza(VI)  
Włochy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wmagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 5 mg tabletki  
arypiprazol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

1 tabletkę zawiera 5 mg arypiprazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

14 × 1 tabletkę  
28 × 1 tabletkę  
49 × 1 tabletkę  
56 × 1 tabletkę  
98 × 1 tabletkę

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 × 1 tabletki)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

abilify 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 5 mg tabletki  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 10 mg tabletki  
arypiprazol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

1 tabletka zawiera 10 mg arypiprazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

14 × 1 tabletka  
28 × 1 tabletka  
49 × 1 tabletka  
56 × 1 tabletka  
98 × 1 tabletka

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 1 tabletki)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

abilify 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 10 mg tabletki  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 15 mg tabletki  
arypiprazol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

1 tabletkę zawiera 15 mg arypiprazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

14 × 1 tabletkę  
28 × 1 tabletkę  
49 × 1 tabletkę  
56 × 1 tabletkę  
98 × 1 tabletkę

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 1 tabletki)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

abilify 15 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 15 mg tabletki  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 30 mg tabletki  
arypiprazol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

1 tabletkę zawiera 30 mg arypiprazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

14 × 1 tabletkę  
28 × 1 tabletkę  
49 × 1 tabletkę  
56 × 1 tabletkę  
98 × 1 tabletkę

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 tabletki)  
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 1 tabletki)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

abilify 30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 30 mg tabletki  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
arypiprazol

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 tabletka zawiera 10 mg arypiprazolu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam i laktozę. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

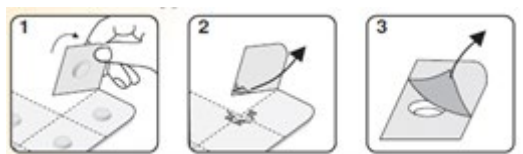
14 × 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 × 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

49 × 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.



#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

abilify 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
arypiprazol

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 tabletka zawiera 15 mg arypiprazolu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam i laktozę. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

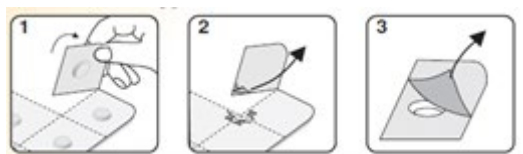
14 × 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 × 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

49 × 1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.



#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

abilify 15 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
arypiprazol

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 tabletki zawiera 30 mg arypiprazolu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam i laktozę. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

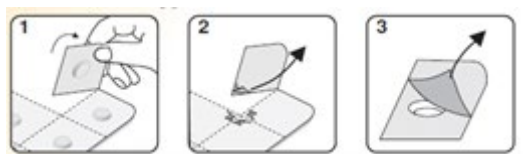
14 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

49 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.



#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)  
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

abilify 30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE OPAKOWANIA ZEWNĘTRZNEGO I ETYKIETY NA BUTELCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 1 mg/ml roztwór doustny  
arypiprazol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

1 ml zawiera 1 mg arypiprazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również fruktozę, sacharozę, E218 i E216.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór doustny

50 ml roztwór doustny  
150 ml roztwór doustny  
480 ml roztwór doustny

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:  
Stosować nie dłużej niż 6 miesięcy po otwarciu.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Opakowanie zewnętrzne:  
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/033 - 50 ml butelka  
EU/1/04/276/034 - 150 ml butelka  
EU/1/04/276/035 - 480 ml butelka

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Opakowanie zewnętrzne: abilify 1 mg/ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Opakowanie zewnętrzne  
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Opakowanie zewnętrzne:  
PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ABILIFY 7,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań  
arypiprazol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każdy ml zawiera 7,5 mg aripiprazolu. W fiolce znajduje się 9,75 mg w 1,3 ml.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: sulfobutyleter b-cyklodekstryny, kwas winowy, sodu wodorotlenek i wodę do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka  
9,75 mg / 1,3 ml

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie domięśniowe

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

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

EU/1/04/276/036

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA**

ABILIFY 7,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań  
arypiprazol

Podanie im.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

9,75 mg / 1,3 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

**ABILIFY 5 mg tabletki**  
**ABILIFY 10 mg tabletki**  
**ABILIFY 15 mg tabletki**  
**ABILIFY 30 mg tabletki**

Arypiprazol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ABILIFY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ABILIFY
3. Jak stosować lek ABILIFY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ABILIFY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ABILIFY i w jakim celu się go stosuje

Lek ABILIFY zawiera substancję czynną aripiprazol i należy do grupy leków przeciwpsychotycznych. Stosowany jest w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej chorujących na chorobę charakteryzującą się takimi objawami jak: widzenie, słyszenie i czucie rzeczy w rzeczywistości nieistniejących, podejrzliwość, sprzeczne z rzeczywistością przekonania, chaotyczna mowa i zachowanie oraz otępienie emocjonalne. Pacjenci z powyższymi objawami mogą także odczuwać smutek, lęk lub napięcie, a także mieć poczucie winy.

Lek ABILIFY stosowany jest w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i starszej, których choroba charakteryzuje się objawami, takimi jak: podekscytowanie, rozpierająca energia, mniejsze zapotrzebowanie na sen niż zwykle, bardzo szybka mowa, gonitwa myśli i czasami bardzo nasilona drażliwość. U dorosłych, lek ten zapobiega również nawrotowi powyższych objawów u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie lekiem ABILIFY.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ABILIFY

##### Kiedy nie stosować leku ABILIFY

- jeśli pacjent ma uczulenie na aripiprazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ABILIFY należy omówić to z lekarzem.

W czasie leczenia aripiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ABILIFY należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje:

- duże stężenie cukru we krwi (typowe objawy obejmują: nadmierne pragnienie, wydalanie dużych ilości moczu, zwiększony apetyt i uczucie osłabienia) lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym;
- drgawki (padaczka), ponieważ może to oznaczać, że lekarz będzie chciał objąć pacjenta ścisłą obserwacją;
- mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, szczególnie mięśni twarzy;
- choroby układu krążenia (choroby serca i krążenia), choroba układu krążenia w wywiadzie rodzinnym, udar lub „mikro” udar, nieprawidłowe ciśnienie krwi;
- zakrzepy krwi lub występowanie zakrzepów krwi w wywiadzie rodzinnym, ponieważ stosowanie leków przeciwpsychotycznych jest związane z tworzeniem zakrzepów krwi;
- uzależnienie od hazardu w przeszłości.

Jeśli pacjent stwierdzi zwiększenie masy ciała, pojawienie się nietypowych ruchów, senność, która utrudnia codzienną aktywność, jakiegokolwiek trudności w czasie połykania lub objawy alergii, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Jeśli u pacjenta w podeszłym wieku występuje demencja (utrata pamięci i innych zdolności umysłowych), to on lub jego opiekun, lub krewny powinien poinformować lekarza, czy kiedykolwiek wystąpił u pacjenta udar lub „mini” udar.

Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy. W czasie leczenia aripiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje sztywność mięśni lub sztywność z wysoką gorączką, potami, zaburzeniami stanu umysłowego lub bardzo szybkie albo nieregularne bicie serca.

Jeśli pacjent lub jego rodzina bądź opiekun zauważy, że pacjent zaczyna odczuwać chęć lub pragnienie zachowywania się w sposób nietypowy, oraz że nie może się oprzeć impulsowi, popędowi lub pokusie podjęcia aktywności, które mogą zaszkodzić jemu lub innym, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Powyższe zjawiska są nazywane zaburzeniami kontroli impulsów i mogą się objawiać zachowaniami, takimi jak nałogowy hazard, nadmierne objadanie się lub nadmierna potrzeba wydawania pieniędzy, zbyt duży popęd seksualny lub zwiększenie częstości i natężenia myśli lub odczuć o tematyce seksualnej.

Lekarz może uznać za stosowne zmianę dawki lub odstawienie leku.

Aripiprazol może powodować senność, zmniejszenie ciśnienia krwi podczas wstawania, zawroty głowy i zmiany w zakresie zdolności do poruszania się i zachowania równowagi, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych.

### **Dzieci i młodzież**

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 13 lat. Nie wiadomo, czy stosowanie leku jest bezpieczne i skuteczne u tych pacjentów.

### **Lek ABILIFY a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które są wydawane bez recepty.

Leki obniżające ciśnienie krwi: lek ABILIFY może nasilać działanie leków obniżających ciśnienie krwi. Jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie krwi, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjmowanie leku ABILIFY z niektórymi lekami może wymagać zmiany dawki leku ABILIFY lub

innych leków przyjmowanych przez pacjenta. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o stosowaniu następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (takie jak chinidyna, amiodaron, flecainid);
- leki przeciwdepresyjne lub leki ziołowe stosowane w leczeniu depresji i lęku (takie jak fluoksetyna, paroksetyna, wenlafaksyna, dziurawiec);
- leki przeciwgrzybicze (takie jak ketokonazol, itrakonazol);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV (takie jak efawirenz, newirapina, inhibitory proteazy, np. indinawir, ritonawir);
- leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki (takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital);
- określone antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy (ryfabutyna, ryfampicyna).

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych lub obniżyć działanie leku ABILIFY. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem ABILIFY, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Leki, które zwiększają stężenie serotoniny, są zwykle stosowane w chorobach obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból:

- tryptany, tramadol i tryptofan stosowany w leczeniu chorób obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból;
- selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) (takie jak paroksetyna i fluoksetyna) stosowane w leczeniu depresji, ZOK, paniki i lęku;
- inne leki przeciwdepresyjne (takie jak wenlafaksyna i tryptofan) stosowane w leczeniu ciężkiej depresji;
- leki trójpierścieniowe (takie jak klomipramina i amitryptylina) stosowane w leczeniu depresji;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) stosowane jako preparat ziołowy w łagodnej depresji;
- leki przeciwbólowe (takie jak tramadol i petydyna) stosowane w łagodzeniu bólu;
- tryptany (takie jak sumatryptan i zolmitryptan) stosowane w leczeniu migreny.

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem ABILIFY, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

### **Stosowanie leku ABILIFY z jedzeniem, pićm i alkoholem**

Lek można przyjmować niezależnie od posiłków.

Należy unikać picia alkoholu.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

U noworodków, których matki stosowały ABILIFY w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane ze ssaniem. W razie zaobserwowania takich objawów u własnego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek ABILIFY, lekarz omówi z nią, czy powinna karmić piersią, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z leczenia i korzyści wynikające z karmienia dziecka piersią. Nie należy przyjmować leku i karmić dziecka piersią. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszych metod karmienia dziecka, jeżeli pacjentka przyjmuje ten lek.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W trakcie leczenia tym lekiem mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4). Należy brać to pod uwagę podczas wykonywania czynności wymagających pełnej uwagi np. podczas

prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **Lek ABILIFY zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **3. Jak stosować lek ABILIFY**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Zalecana dawka leku u dorosłych to 15 mg na dobę.** Lekarz może przepisać mniejszą lub większą dawkę, która jednak nie może być większa niż 30 mg na dobę.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Podawanie leku można rozpocząć od małej dawki leku w postaci roztworu doustnego (płynnej). Dawka może być stopniowo zwiększana do **zalecanej dawki dla młodzieży wynoszącej 10 mg na dobę**. Jednakże lekarz prowadzący może przepisać mniejszą lub większą dawkę, maksymalnie do 30 mg na dobę.

W przypadku wrażenia, że działanie leku ABILIFY jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Lek ABILIFY należy przyjmować codziennie o tej samej porze.** Nie ma znaczenia, czy tabletkę jest przyjmowana z posiłkiem, czy bez posiłku. Tabletkę należy połykać w całości i popijać wodą.

**Nawet jeśli odczuwa się poprawę samopoczucia,** nie należy zmieniać dawki bądź zaprzestać przyjmowania leku ABILIFY bez wcześniejszego uzgodnienia tego z lekarzem prowadzącym.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ABILIFY**

W przypadku przyjęcia większej dawki leku ABILIFY niż zalecił lekarz (lub jeżeli ktoś inny przyjął pewną ilość nieprzeznaczonego dla niego leku ABILIFY), niezwłocznie należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku trudności uzyskania kontaktu z lekarzem, należy udać się do najbliższego szpitala, zabierając ze sobą opakowanie leku.

U pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę arypiprazolu, wystąpiły następujące objawy:

- szybkie bicie serca, pobudzenie/agresja, problemy z mową;
- nietypowe ruchy ciała (szczególnie twarzy lub języka) i obniżenie świadomości.

Inne objawy mogą obejmować:

- ostry stan splątania, napady drgawkowe (padaczka), śpiączkę, połączenie gorączki, przyspieszonego oddechu, nadmiernego pocenia się;
- sztywność mięśni i senność lub ospałość, zwolniony oddech, dławienie się, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, nieprawidłowy rytm akcji serca.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub szpitalem.

#### **Pominięcie zastosowania leku ABILIFY**

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, gdy tylko sobie o tym przypomni. Nie należy przyjmować dwóch dawek jednego dnia.

#### **Przerwanie stosowania leku ABILIFY**

Nie wolno przerywać leczenia jeśli pacjent poczuje się lepiej. Bardzo ważne jest, aby lek ABILIFY przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza i przez okres zalecony przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):

- cukrzyca,
- zaburzenia snu,
- uczucie lęku,
- uczucie niepokoju i brak możliwości spokojnego siedzenia lub stania,
- akatyza (odczucie wewnętrznego niepokoju i przymus wykonywania ciągłych ruchów),
- niekontrolowane drżenie, ruchy z szarpnięciem lub ruchy wijące,
- drżenie,
- ból głowy,
- zmęczenie,
- senność,
- uczucie pustki w głowie,
- drżenie obrazu i niewyraźne widzenie,
- zmniejszenie liczby wypróżnień lub trudności z wypróżnieniem,
- niestrawność,
- nudności,
- nadmierne wydzielanie śliny,
- wymioty,
- uczucie zmęczenia.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

- zmniejszenie lub zwiększenie stężeń prolaktyny we krwi,
- zbyt duże stężenie cukru we krwi,
- depresja,
- zmiany dotyczące seksualności lub nadmierne zainteresowanie seksem,
- niekontrolowane ruchy jamy ustnej, języka i kończyn (późna dyskineza),
- zaburzenia mięśni powodujące ruchy skręcania (dystonia),
- zespół „niespokojnych nóg”,
- podwójne widzenie,
- nadwrażliwość oczu na światło,
- szybkie bicie serca,
- zmniejszenie ciśnienia krwi w pozycji stojącej, powodujące zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenie,
- czkawka.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu aripiprazolu w postaci doustnej, ale częstość ich występowania nie jest znana:

- zmniejszona liczba białych krwinek,
- zmniejszona liczba płytek krwi,
- reakcje alergiczne (np. obrzęk jamy ustnej, języka, twarzy i gardła, świąd, wysypka),
- wystąpienie cukrzycy lub zaostrzenie jej przebiegu, kwasica ketonowa (obecność związków ketonowych we krwi i moczu) lub śpiączka,
- duże stężenie cukru we krwi,
- małe stężenie sodu we krwi,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- zmniejszenie masy ciała,

- zwiększenie masy ciała,
- myśli samobójcze, próby samobójcze i dokonane samobójstwa,
- uczucie agresji,
- pobudzenie,
- nerwowość,
- jednoczesne występowanie gorączki, sztywności mięśni, przyspieszonego oddechu, pocenia się, ograniczenia świadomości i nagłych zmian ciśnienia oraz zmian częstości pracy serca, omdlenia (złośliwy zespół neuroleptyczny)
- drgawki,
- zespół serotoninowy (reakcja, która może powodować uczucia wielkiej radości, ospałość, nieźborność ruchów, niepokój, zwłaszcza ruchowy, uczucie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni),
- zaburzenia mowy,
- unieruchomienie gałek ocznych w jednej pozycji,
- nagła niewyjaśniona śmierć,
- zagrażający życiu nieregularny rytm serca,
- atak serca (zawał mięśnia sercowego),
- wolne bicie serca,
- zakrzepy krwi w żyłach, szczególnie w żyłach nóg (do objawów należą obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg), które mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu (jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów musi on natychmiast zgłosić się do lekarza),
- wysokie ciśnienie krwi,
- omdlenia,
- przypadkowe zachłyśnięcia pokarmem z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc,
- skurcz mięśni wokół głośni,
- zapalenie trzustki,
- trudności w przełykaniu,
- biegunka,
- dyskomfort w jamie brzusznej,
- dyskomfort żołądka,
- niewydolność wątroby,
- zapalenie wątroby,
- zażółcenie skóry i białych części gałek ocznych,
- nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych,
- wysypka skórna,
- nadwrażliwość skóry na światło,
- łysienie,
- nadmierne pocenie,
- ciężkie reakcje alergiczne, takie jak wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS). Początkowo zespół DRESS przypomina objawy grypopodobne z wysypką na twarzy, a następnie pojawia się wysypka na innych częściach ciała, wysoka gorączka, powiększone węzły chłonne, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w badaniach krwi) i podwyższone stężenie określonego rodzaju białych krwinek (eozynofilia),
- nieprawidłowy rozpad mięśni prowadzący do zaburzeń w funkcjonowaniu nerek,
- ból mięśni,
- sztywność,
- mimowolne oddawanie moczu (nietrzymanie moczu),
- trudności w oddawaniu moczu,
- zespół abstynencyjny u noworodków w przypadku narażenia na lek w okresie ciąży, przedłużony i (lub) bolesny zwód,
- trudności w regulacji podstawowej temperatury ciała lub przegrzanie,
- ból w piersiach,
- puchnięcie rąk, kostek lub stóp,
- w badaniach krwi: wahania stężenia cukru we krwi, zwiększenie stężenia glikozyłowanej hemoglobiny,

- niezdolność do oparcia się impulsowi, popędowi lub pokusie podjęcia aktywności, która może zaszkodzić pacjentowi lub innym, obejmująca zachowania, takie jak:
  - silny impuls do nadmiernego uprawiania hazardu mimo poważnych konsekwencji osobistych lub rodzinnych,
  - zmienione bądź zwiększone zainteresowanie sferą seksualną i zachowania znacząco niepokojące pacjenta lub innych, na przykład wzmożony popęd seksualny,
  - niekontrolowane nadmierne zakupy lub wydawanie pieniędzy,
  - niepohamowane obżarstwo (jedzenie dużych ilości pożywienia w krótkim czasie) lub jedzenie kompulsywne (jedzenie więcej pożywienia niż zazwyczaj i więcej niż potrzeba do zaspokojenia głodu);
  - popęd do włóczęgostwa.
 Jeżeli wystąpią u pacjenta tego typu zachowania, powinien powiedzieć o nich lekarzowi, który omówi z pacjentem sposoby leczenia lub zmniejszenia tych objawów.

U pacjentów w podeszłym wieku z demencją przyjmujących arypiprazol opisano więcej przypadków zakończonych zgonem. Ponadto zanotowano przypadki udarów lub „mini” udarów.

#### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

U młodzieży w wieku 13 lat i starszej występowały działania niepożądane o podobnej częstości i rodzaju jak u dorosłych, z wyjątkiem senności, niekontrolowanych drgań lub ruchów, niepokoju ruchowego i zmęczenia, występujących bardzo często (częściej niż u 1 pacjenta na 10) oraz bólu w górnej części brzucha, suchości w jamie ustnej, zwiększonego bicia serca, przyrostu masy ciała, zwiększenia apetytu, drżenia mięśni, niekontrolowanych ruchów kończyn oraz zawrotów głowy, szczególnie podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej występujących często (częściej niż u 1 pacjenta na 100).

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek ABILIFY**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek ABILIFY**

- Substancją czynną leku jest arypiprazol.
  - Każda tabletką zawiera 5 mg arypiprazolu.
  - Każda tabletką zawiera 10 mg arypiprazolu.
  - Każda tabletką zawiera 15 mg arypiprazolu.
  - Każda tabletką zawiera 30 mg arypiprazolu.

- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian.

#### Otoczka tabletki

ABILIFY 5 mg tabletki:	lak aluminiowy z indygotyną (E 132)
ABILIFY 10 mg tabletki:	żelaza tlenek czerwony (E 172)
ABILIFY 15 mg tabletki:	żelaza tlenek żółty (E 172)
ABILIFY 30 mg tabletki:	żelaza tlenek czerwony (E 172)

#### **Jak wygląda lek ABILIFY i co zawiera opakowanie**

ABILIFY 5 mg tabletki są prostokątne i niebieskie, oznaczone są symbolem „A-007” i liczbą „5” po jednej stronie.

ABILIFY 10 mg tabletki są prostokątne i różowe, oznaczone są symbolem „A-008” i liczbą „10” po jednej stronie.

ABILIFY 15 mg tabletki są okrągłe i żółte, oznaczone są symbolem „A-009” i liczbą „15” po jednej stronie.

ABILIFY 30 mg tabletki są okrągłe i różowe, oznaczone są symbolem „A-011” i liczbą „30” po jednej stronie.

Lek ABILIFY tabletki jest dostępny w blisterach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze, pakowanych w pudełka tekturowe zawierające 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 lub 98 × 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

#### **Wytwórca**

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

#### **Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**

Arypiprazol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ABILIFY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ABILIFY
3. Jak stosować lek ABILIFY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ABILIFY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ABILIFY i w jakim celu się go stosuje

Lek ABILIFY zawiera substancję czynną arypiprazol i należy do grupy leków przeciwpsychotycznych. Stosowany jest w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej chorujących na chorobę charakteryzującą się takimi objawami jak: widzenie, słyszenie i czucie rzeczy w rzeczywistości nieistniejących, podejrzliwość, sprzeczne z rzeczywistością przekonania, chaotyczna mowa i zachowanie oraz otępienie emocjonalne. Pacjenci z powyższymi objawami mogą także odczuwać smutek, lęk lub napięcie, a także mieć poczucie winy.

Lek ABILIFY stosowany jest w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i starszej, których choroba charakteryzuje się objawami, takimi jak: podekscytowanie, rozpierająca energia, mniejsze zapotrzebowanie na sen niż zwykle, bardzo szybka mowa, gonitwa myśli i czasami bardzo nasilona drażliwość. U dorosłych, lek ten zapobiega również nawrotowi powyższych objawów u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie lekiem ABILIFY.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ABILIFY

##### Kiedy nie stosować leku ABILIFY

- jeśli pacjent ma uczulenie na arypiprazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ABILIFY należy omówić to z lekarzem.

W czasie leczenia arypiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ABILIFY należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta

występuje:

- duże stężenie cukru we krwi (typowe objawy obejmują: nadmierne pragnienie, wydalanie dużych ilości moczu, zwiększony apetyt i uczucie osłabienia) lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym;
- drgawki (padaczka), ponieważ może to oznaczać, że lekarz będzie chciał objąć pacjenta ścisłą obserwacją;
- mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, szczególnie mięśni twarzy;
- choroby układu krążenia (choroby serca i krążenia), choroba układu krążenia w wywiadzie rodzinnym, udar lub „mikro” udar, nieprawidłowe ciśnienie krwi;
- zakrzepy krwi lub występowanie zakrzepów krwi w wywiadzie rodzinnym, ponieważ stosowanie leków przeciwpsychotycznych jest związane z tworzeniem zakrzepów krwi;
- uzależnienie od hazardu w przeszłości.

Jeśli pacjent stwierdzi zwiększenie masy ciała, pojawienie się nietypowych ruchów, senność, która utrudnia codzienną aktywność, jakiegokolwiek trudności w czasie połykania lub objawy alergii, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Jeśli u pacjenta w podeszłym wieku występuje demencja (utrata pamięci i innych zdolności umysłowych), to on lub jego opiekun, lub krewny powinien poinformować lekarza, czy kiedykolwiek wystąpił u pacjenta udar lub „mini” udar.

Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy. W czasie leczenia aripiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje sztywność mięśni lub sztywność z wysoką gorączką, potami, zaburzeniami stanu umysłowego lub bardzo szybkie albo nieregularne bicie serca.

Jeśli pacjent lub jego rodzina bądź opiekun zauważy, że pacjent zaczyna odczuwać chęć lub pragnienie zachowywania się w sposób nietypowy, oraz że nie może się oprzeć impulsowi, popędowi lub pokusie podjęcia aktywności, które mogą zaszkodzić jemu lub innym, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Powyższe zjawiska są nazywane zaburzeniami kontroli impulsów i mogą się objawiać zachowaniami, takimi jak nałogowy hazard, nadmierne objadanie się lub nadmierna potrzeba wydawania pieniędzy, zbyt duży popęd seksualny lub zwiększenie częstości i natężenia myśli lub odczuć o tematyce seksualnej.

Lekarz może uznać za stosowne zmianę dawki lub odstawienie leku.

Aripiprazol może powodować senność, zmniejszenie ciśnienia krwi podczas wstawania, zawroty głowy i zmiany w zakresie zdolności do poruszania się i zachowania równowagi, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych.

### **Dzieci i młodzież**

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 13 lat. Nie wiadomo, czy stosowanie leku jest bezpieczne i skuteczne u tych pacjentów.

### **Lek ABILIFY a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które są wydawane bez recepty.

Leki obniżające ciśnienie krwi: lek ABILIFY może nasilać działanie leków obniżających ciśnienie krwi. Jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie krwi, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjmowanie leku ABILIFY z niektórymi lekami może wymagać zmiany dawki leku ABILIFY lub innych leków przyjmowanych przez pacjenta. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o

stosowaniu następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (takie jak chinidyna, amiodaron, flecainid);
- leki przeciwdepresyjne lub leki ziołowe stosowane w leczeniu depresji i lęku (takie jak fluoksetyna, paroksetyna, wenlafaksyna, dziurawiec);
- leki przeciwgrzybicze (takie jak ketokonazol, itrakonazol);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV (takie jak efawirenz, newirapina, inhibitory proteazy, np. indinawir, ritonawir);
- leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki (takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital);
- określone antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy (ryfabutyna, ryfampicyna).

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych lub obniżyć działanie leku ABILIFY. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem ABILIFY, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Leki, które zwiększają stężenie serotoniny, są zwykle stosowane w chorobach obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból:

- tryptany, tramadol i tryptofan stosowany w leczeniu chorób obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból;
- selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) (takie jak paroksetyna i fluoksetyna) stosowane w leczeniu depresji, ZOK, paniki i lęku;
- inne leki przeciwdepresyjne (takie jak wenlafaksyna i tryptofan) stosowane w leczeniu ciężkiej depresji;
- leki trójpierścieniowe (takie jak klomipramina i amitryptylina) stosowane w leczeniu depresji;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) stosowane jako preparat ziołowy w łagodnej depresji;
- leki przeciwbólowe (takie jak tramadol i petydyna) stosowane w łagodzeniu bólu;
- tryptany (takie jak sumatryptan i zolmitryptan) stosowane w leczeniu migreny.

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem ABILIFY, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

### **Stosowanie leku ABILIFY z jedzeniem, pićm i alkoholem**

Lek można przyjmować niezależnie od posiłków.

Należy unikać picia alkoholu.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

U noworodków, których matki stosowały ABILIFY w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane ze ssaniem. W razie zaobserwowania takich objawów u własnego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek ABILIFY, lekarz omówi z nią, czy powinna karmić piersią, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z leczenia i korzyści wynikające z karmienia dziecka piersią. Nie należy przyjmować leku i karmić dziecka piersią. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszych metod karmienia dziecka, jeżeli pacjentka przyjmuje ten lek.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W trakcie leczenia tym lekiem mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4). Należy brać to pod uwagę podczas wykonywania czynności wymagających pełnej uwagi np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **Lek ABILIFY zawiera aspartam**

ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Lek zawiera 2 mg aspartamu w każdej tabletkie.

ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Lek zawiera 3 mg aspartamu w każdej tabletkie.

ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Lek zawiera 6 mg aspartamu w każdej tabletkie.

Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. **Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią** – rzadką chorobą genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

### **Lek ABILIFY zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **Lek ABILIFY zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek ABILIFY**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Zalecana dawka leku u dorosłych to 15 mg na dobę.** Lekarz może przepisać mniejszą lub większą dawkę, która jednak nie może być większa niż 30 mg na dobę.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Podawanie leku można rozpocząć od małej dawki leku w postaci roztworu doustnego (płynnej). Dawka może być stopniowo zwiększana do **zalecanej dawki dla młodzieży wynoszącej 10 mg na dobę**. Jednakże lekarz prowadzący może przepisać mniejszą lub większą dawkę, maksymalnie do 30 mg na dobę.

W przypadku wrażenia, że działanie leku ABILIFY jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Lek ABILIFY należy przyjmować codziennie o tej samej porze.** Nie ma znaczenia, czy tabletkę jest przyjmowana z posiłkiem, czy bez posiłku.

Nie należy otwierać blistra zanim nie jest się przygotowanym do przyjęcia leku. Należy oderwać folię z blistra, aby odsłonić pojedynczą tabletkę. Nie należy wypychać tabletki przez folię, ponieważ może to uszkodzić ją. Po otwarciu blistra suchymi rękami należy wyjąć tabletkę i umieścić w całości na języku. W ślinie rozpad tabletki przebiega szybko. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej może być przyjmowana z płynem lub bez płynu.

Można również rozpuścić tabletkę w wodzie i wypić powstałą zawiesinę.

**Nawet jeśli odczuwa się poprawę samopoczucia,** nie należy zmieniać dawki bądź zaprzestać przyjmowania leku ABILIFY bez wcześniejszego uzgodnienia tego z lekarzem prowadzącym.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ABILIFY**

W przypadku przyjęcia większej dawki leku ABILIFY niż zalecił lekarz (lub jeżeli ktoś inny przyjął pewną ilość nieprzeznaczonego dla niego leku ABILIFY), niezwłocznie należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku trudności uzyskania kontaktu z lekarzem, należy udać się do najbliższego szpitala, zabierając ze sobą opakowanie leku.

U pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę aripiprazolu, wystąpiły następujące objawy:

- szybkie bicie serca, pobudzenie/agresja, problemy z mową;
- nietypowe ruchy ciała (szczególnie twarzy lub języka) i obniżenie świadomości.

Inne objawy mogą obejmować:

- ostry stan splątania, napady drgawkowe (padaczka), śpiączkę, połączenie gorączki, przyspieszonego oddechu, nadmiernego pocenia się;
- sztywność mięśni i senność lub ospałość, zwolniony oddech, dławienie się, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, nieprawidłowy rytm akcji serca.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub szpitalem.

#### **Pominięcie zastosowania leku ABILIFY**

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, gdy tylko sobie o tym przypomni. Nie należy przyjmować dwóch dawek jednego dnia.

#### **Przerwanie stosowania leku ABILIFY**

Nie wolno przerywać leczenia jeśli pacjent poczuje się lepiej. Bardzo ważne jest, aby lek ABILIFY przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza i przez okres zalecony przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):

- cukrzyca,
- zaburzenia snu,
- uczucie lęku,
- uczucie niepokoju i brak możliwości spokojnego siedzenia lub stania,
- akatyza (odczucie wewnętrznego niepokoju i przymus wykonywania ciągłych ruchów),
- niekontrolowane drżenie, ruchy z szarpnięciem lub ruchy wijące,
- drżenie,
- ból głowy,
- zmęczenie,
- senność,
- uczucie pustki w głowie,
- drżenie obrazu i niewyraźne widzenie,
- zmniejszenie liczby wypróżnień lub trudności z wypróżnieniem,
- niestrawność,
- nudności,
- nadmierne wydzielanie śliny,
- wymioty,
- uczucie zmęczenia.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

- zmniejszenie lub zwiększenie stężeń prolaktyny we krwi,
- zbyt duże stężenie cukru we krwi,
- depresja,
- zmiany dotyczące seksualności lub nadmierne zainteresowanie seksem,
- niekontrolowane ruchy jamy ustnej, języka i kończyn (późna dyskineza),

- zaburzenia mięśni powodujące ruchy skręcania (dystonia),
- zespół „niespokojnych nóg”,
- podwójne widzenie,
- nadwrażliwość oczu na światło,
- szybkie bicie serca,
- zmniejszenie ciśnienia krwi w pozycji stojącej, powodujące zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenie,
- czkawka.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu arypiprazolu w postaci doustnej, ale częstość ich występowania nie jest znana:

- zmniejszona liczba białych krwinek,
- zmniejszona liczba płytek krwi,
- reakcje alergiczne (np. obrzęk jamy ustnej, języka, twarzy i gardła, świąd, wysypka),
- wystąpienie cukrzycy lub zaostrzenie jej przebiegu, kwasica ketonowa (obecność związków ketonowych we krwi i moczu) lub śpiączka,
- duże stężenie cukru we krwi,
- małe stężenie sodu we krwi,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- zmniejszenie masy ciała,
- zwiększenie masy ciała,
- myśli samobójcze, próby samobójcze i dokonane samobójstwa,
- uczucie agresji,
- pobudzenie,
- nerwowość,
- jednoczesne występowanie gorączki, sztywności mięśni, przyspieszonego oddechu, pocenia się, ograniczenia świadomości i nagłych zmian ciśnienia oraz zmian częstości pracy serca, omdlenia (złośliwy zespół neuroleptyczny)
- drgawki,
- zespół serotoninowy (reakcja, która może powodować uczucia wielkiej radości, ospałość, nieborność ruchów, niepokój, zwłaszcza ruchowy, uczucie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni),
- zaburzenia mowy,
- unieruchomienie gałek ocznych w jednej pozycji,
- nagła niewyjaśniona śmierć,
- zagrażający życiu nieregularny rytm serca,
- atak serca (zawał mięśnia sercowego),
- wolne bicie serca,
- zakrzepy krwi w żyłach, szczególnie w żyłach nóg (do objawów należą obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg), które mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu (jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów musi on natychmiast zgłosić się do lekarza),
- wysokie ciśnienie krwi,
- omdlenia,
- przypadkowe zachłyśnięcia pokarmem z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc,
- skurcz mięśni wokół głośni,
- zapalenie trzustki,
- trudności w przełykaniu,
- biegunka,
- dyskomfort w jamie brzusznej,
- dyskomfort żołądka,
- niewydolność wątroby,
- zapalenie wątroby,
- zażółcenie skóry i białych części gałek ocznych,
- nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych,
- wysypka skórna,

- nadwrażliwość skóry na światło,
- łysienie,
- nadmierne pocenie,
- ciężkie reakcje alergiczne, takie jak wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS). Początkowo zespół DRESS przypomina objawy grypopodobne z wysypką na twarzy, a następnie pojawia się wysypka na innych częściach ciała, wysoka gorączka, powiększone węzły chłonne, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w badaniach krwi) i podwyższone stężenie określonego rodzaju białych krwinek (eozynofilia),
- nieprawidłowy rozpad mięśni prowadzący do zaburzeń w funkcjonowaniu nerek,
- ból mięśni,
- sztywność,
- mimowolne oddawanie moczu (nietrzymanie moczu),
- trudności w oddawaniu moczu,
- zespół abstynencyjny u noworodków w przypadku narażenia na lek w okresie ciąży,
- przedłużony i (lub) bolesny wzwód,
- trudności w regulacji podstawowej temperatury ciała lub przegrzanie,
- ból w piersiach,
- puchnięcie rąk, kostek lub stóp,
- w badaniach krwi: wahania stężenia cukru we krwi, zwiększenie stężenia glikozyłowanej hemoglobiny,
- niezdolność do oparcia się impulsowi, popędowi lub pokusie podjęcia aktywności, która może zaszkodzić pacjentowi lub innym, obejmująca zachowania, takie jak:
  - silny impuls do nadmiernego uprawiania hazardu mimo poważnych konsekwencji osobistych lub rodzinnych,
  - zmienione bądź zwiększone zainteresowanie sferą seksualną i zachowania znacząco niepokojące pacjenta lub innych, na przykład wzmożony popęd seksualny,
  - niekontrolowane nadmierne zakupy lub wydawanie pieniędzy,
  - niepohamowane obżarstwo (jedzenie dużych ilości pożywienia w krótkim czasie) lub jedzenie kompulsywne (jedzenie więcej pożywienia niż zazwyczaj i więcej niż potrzeba do zaspokojenia głodu);
  - popęd do włóczęgostwa.
 Jeżeli wystąpią u pacjenta tego typu zachowania, powinien powiedzieć o nich lekarzowi, który omówi z pacjentem sposoby leczenia lub zmniejszenia tych objawów.

U pacjentów w podeszłym wieku z demencją przyjmujących aripiprazol opisano więcej przypadków zakończonych zgonem. Ponadto zanotowano przypadki udarów lub „mini” udarów.

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

U młodzieży w wieku 13 lat i starszej występowały działania niepożądane o podobnej częstości i rodzaju jak u dorosłych, z wyjątkiem senności, niekontrolowanych drgań lub ruchów, niepokoju ruchowego i zmęczenia, występujących bardzo często (częściej niż u 1 pacjenta na 10) oraz bólu w górnej części brzucha, suchości w jamie ustnej, zwiększonego bicia serca, przyrostu masy ciała, zwiększenia apetytu, drżenia mięśni, niekontrolowanych ruchów kończyn oraz zawrotów głowy, szczególnie podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej występujących często (częściej niż u 1 pacjenta na 100).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ABILIFY**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek ABILIFY**

- Substancją czynną jest arypiprazol.  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg arypiprazolu.  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg arypiprazolu.  
Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 30 mg arypiprazolu.
- Pozostałe składniki to: wapnia krzemian, kroskarmeloza sodowa, krospowidon, krzemionka koloidalna, ksylitol, celuloza mikrokrystaliczna, aspartam, acesulfam potasowy, aromat waniliowy (zawiera laktozę), kwas winowy, magnezu stearynian.

#### Otoczka tabletki

ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: żelaza tlenek czerwony (E 172)

ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: żelaza tlenek żółty (E 172)

ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **Jak wygląda lek ABILIFY i co zawiera opakowanie**

ABILIFY 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są okrągłe i różowe i oznaczone są symbolem „A” ponad „640” i liczbą „10” po drugiej stronie.

ABILIFY 15 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są okrągłe i żółte i oznaczone są symbolem „A” ponad „641” i liczbą „15” po drugiej stronie.

ABILIFY 30 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są okrągłe i różowe i oznaczone są symbolem „A” ponad „643” i liczbą „30” po drugiej stronie.

ABILIFY tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest dostępny w blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze, pakowanych w pudełka tekturowe zawierające 14 × 1, 28 × 1 lub 49 × 1 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

### **Wytwórca**

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### ABILIFY 1 mg/ml roztwór doustny

Arypiprazol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ABILIFY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ABILIFY
3. Jak stosować lek ABILIFY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ABILIFY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ABILIFY i w jakim celu się go stosuje

Lek ABILIFY zawiera substancję czynną arypiprazol i należy do grupy leków przeciwpsychotycznych. Stosowany jest w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej chorujących na chorobę charakteryzującą się takimi objawami jak: widzenie, słyszenie i czucie rzeczy w rzeczywistości nieistniejących, podejrzliwość, sprzeczne z rzeczywistością przekonania, chaotyczna mowa i zachowanie oraz otępienie emocjonalne. Pacjenci z powyższymi objawami mogą także odczuwać smutek, lęk lub napięcie, a także mieć poczucie winy.

Lek ABILIFY stosowany jest w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i starszej, których choroba charakteryzuje się objawami, takimi jak: podekscytowanie, rozpierająca energia, mniejsze zapotrzebowanie na sen niż zwykle, bardzo szybka mowa, gonitwa myśli i czasami bardzo nasiloną drażliwość. U dorosłych, lek ten zapobiega również nawrotowi powyższych objawów u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie lekiem ABILIFY.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ABILIFY

##### Kiedy nie stosować leku ABILIFY

- jeśli pacjent ma uczulenie na arypiprazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ABILIFY należy omówić to z lekarzem.

W czasie leczenia arypiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ABILIFY należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje:

- duże stężenie cukru we krwi (typowe objawy obejmują: nadmierne pragnienie, wydalanie

dużych ilości moczu, zwiększony apetyt i uczucie osłabienia) lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym;

- drgawki (padaczka), ponieważ może to oznaczać, że lekarz będzie chciał objąć pacjenta ścisłą obserwacją;
- mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, szczególnie mięśni twarzy;
- choroby układu krążenia (choroby serca i krążenia), choroba układu krążenia w wywiadzie rodzinnym, udar lub „mikro” udar, nieprawidłowe ciśnienie krwi;
- zakrzepy krwi lub występowanie zakrzepów krwi w wywiadzie rodzinnym, ponieważ stosowanie leków przeciwpsychotycznych jest związane z tworzeniem zakrzepów krwi;
- uzależnienie od hazardu w przeszłości.

Jeśli pacjent stwierdzi zwiększenie masy ciała, pojawienie się nietypowych ruchów, senność, która utrudnia codzienną aktywność, jakiegokolwiek trudności w czasie połykania lub objawy alergii, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Jeśli u pacjenta w podeszłym wieku występuje demencja (utrata pamięci i innych zdolności umysłowych), to on lub jego opiekun, lub krewny powinien poinformować lekarza, czy kiedykolwiek wystąpił u pacjenta udar lub „mini” udar.

Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy. W czasie leczenia aripiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje sztywność mięśni lub sztywność z wysoką gorączką, potami, zaburzeniami stanu umysłowego lub bardzo szybkie albo nieregularne bicie serca.

Jeśli pacjent lub jego rodzina bądź opiekun zauważy, że pacjent zaczyna odczuwać chęć lub pragnienie zachowywania się w sposób nietypowy, oraz że nie może się oprzeć impulsowi, popędowi lub pokusie podjęcia aktywności, które mogą zaszkodzić jemu lub innym, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Powyższe zjawiska są nazywane zaburzeniami kontroli impulsów i mogą się objawiać zachowaniami, takimi jak nałogowy hazard, nadmierne objadanie się lub nadmierna potrzeba wydawania pieniędzy, zbyt duży popęd seksualny lub zwiększenie częstości i natężenia myśli lub odczuć o tematyce seksualnej.

Lekarz może uznać za stosowne zmianę dawki lub odstawienie leku.

Aripiprazol może powodować senność, zmniejszenie ciśnienia krwi podczas wstawania, zawroty głowy i zmiany w zakresie zdolności do poruszania się i zachowania równowagi, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych.

### **Dzieci i młodzież**

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 13 lat. Nie wiadomo, czy stosowanie leku jest bezpieczne i skuteczne u tych pacjentów.

### **Lek ABILIFY a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które są wydawane bez recepty.

Leki obniżające ciśnienie krwi: lek ABILIFY może nasilać działanie leków obniżających ciśnienie krwi. Jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie krwi, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjmowanie leku ABILIFY z niektórymi lekami może wymagać zmiany dawki leku ABILIFY lub innych leków przyjmowanych przez pacjenta. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o stosowaniu następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (takie jak chinidyna, amiodaron, flecainid);
- leki przeciwdepresyjne lub leki ziołowe stosowane w leczeniu depresji i lęku (takie jak fluoksetyna, paroksetyna, wenlafaksyna, dziurawiec);
- leki przeciwgrzybicze (takie jak ketokonazol, itraconazol);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV (takie jak efawirenz, newirapina, inhibitory proteazy, np. indinawir, ritonawir);
- leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki (takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital);
- określone antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy (ryfabutyna, ryfampicyna).

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych lub obniżyć działanie leku ABILIFY. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem ABILIFY, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Leki, które zwiększają stężenie serotoniny, są zwykle stosowane w chorobach obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból:

- tryptany, tramadol i tryptofan stosowany w leczeniu chorób obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból;
- selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) (takie jak paroksetyna i fluoksetyna) stosowane w leczeniu depresji, ZOK, paniki i lęku;
- inne leki przeciwdepresyjne (takie jak wenlafaksyna i tryptofan) stosowane w leczeniu ciężkiej depresji;
- leki trójpierścieniowe (takie jak klomipramina i amitryptylina) stosowane w leczeniu depresji;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) stosowane jako preparat ziołowy w łagodnej depresji;
- leki przeciwbólowe (takie jak tramadol i petydyna) stosowane w łagodzeniu bólu;
- tryptany (takie jak sumatryptan i zolmitryptan) stosowane w leczeniu migreny.

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem ABILIFY, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

### **Stosowanie leku ABILIFY z jedzeniem, pićm i alkoholem**

Lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Jednakże roztwór doustny nie powinien być rozcieńczany innymi płynami bądź mieszany z pokarmem przed przyjęciem. Należy unikać picia alkoholu.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

U noworodków, których matki stosowały ABILIFY w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane ze ssaniem. W razie zaobserwowania takich objawów u własnego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek ABILIFY, lekarz omówi z nią, czy powinna karmić piersią, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z leczenia i korzyści wynikające z karmienia dziecka piersią. Nie należy przyjmować leku i karmić dziecka piersią. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszych metod karmienia dziecka, jeżeli pacjentka przyjmuje ten lek.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

W trakcie leczenia tym lekiem mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4). Należy brać to pod uwagę podczas wykonywania czynności wymagających pełnej uwagi np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

**Lek ABILIFY zawiera fruktozę**

Lek zawiera 200 mg fruktozy na ml. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku. Fruktoza zawarta w leku może uszkadzać zęby.

**Lek ABILIFY zawiera sacharozę**

Lek zawiera 400 mg sacharozy na ml. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku. Sacharoza może mieć szkodliwy wpływ na zęby.

**Lek ABILIFY zawiera parahydroksybenzoesany**

Lek może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

**Lek ABILIFY zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

### 3. Jak stosować lek ABILIFY

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Zalecana dawka leku u dorosłych to 15 ml roztworu na dobę (co odpowiada 15 mg arypiprazolu).** Lekarz może jednak przepisać mniejszą lub większą dawkę, która jednak nie może być większa niż 30 ml (30 mg) na dobę.

**Stosowanie u dzieci i młodzieży**

**Zalecana dawka leku dla młodzieży to 10 ml roztworu na dobę (co odpowiada 10 mg arypiprazolu).** Lekarz może jednak przepisać mniejszą lub większą dawkę, która jednak nie może być większa niż 30 ml (30 mg) na dobę.

Dawkę leku ABILIFY należy odmierzać przy użyciu miarki dozującej lub pipety 2 ml dołączanych do pudełka tekturowego.

W przypadku wrażenia, że działanie leku ABILIFY jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Lek ABILIFY należy przyjmować codziennie**

**o tej samej porze.** Nie ma znaczenia, czy lek jest przyjmowany z posiłkiem, czy bez posiłku. Jednakże nie należy rozcieńczać lek ABILIFY innymi płynami bądź mieszać z pokarmem przed użyciem.

**Nawet jeśli odczuwa się poprawę samopoczucia,** nie należy zmieniać dawki bądź zaprzestać przyjmowania leku ABILIFY bez wcześniejszego uzgodnienia tego z lekarzem prowadzącym.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ABILIFY**

W przypadku przyjęcia większej dawki leku ABILIFY niż zalecił lekarz (lub jeżeli ktoś inny przyjął pewną ilość nieprzeznaczonego dla niego leku ABILIFY), niezwłocznie należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku trudności uzyskania kontaktu z lekarzem, należy udać się do najbliższego szpitala, zabierając ze sobą opakowanie leku.

U pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę arypiprazolu, wystąpiły następujące objawy:

- szybkie bicie serca, pobudzenie/agresja, problemy z mową;
- nietypowe ruchy ciała (szczególnie twarzy lub języka) i obniżenie świadomości.

Inne objawy mogą obejmować:

- ostry stan splątania, napady drgawkowe (padaczka), śpiączkę, połączenie gorączki, przyspieszonego oddechu, nadmiernego pocenia się;
- sztywność mięśni i senność lub ospałość, zwolniony oddech, dławienie się, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, nieprawidłowy rytm akcji serca.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub szpitalem.

#### **Pominięcie zastosowania leku ABILIFY**

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, gdy tylko sobie o tym przypomni. Nie należy przyjmować dwóch dawek jednego dnia.

#### **Przerwanie stosowania leku ABILIFY**

Nie wolno przerywać leczenia jeśli pacjent czuje się lepiej. Bardzo ważne jest, aby lek ABILIFY przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza i przez okres zalecony przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):

- cukrzyca,
- zaburzenia snu,
- uczucie lęku,
- uczucie niepokoju i brak możliwości spokojnego siedzenia lub stania,
- akatyzya (odczucie wewnętrznego niepokoju i przymus wykonywania ciągłych ruchów),
- niekontrolowane drżenie, ruchy z szarpnięciem lub ruchy wijące,
- drżenie,
- ból głowy,
- zmęczenie,
- senność,
- uczucie pustki w głowie,
- drżenie obrazu i niewyraźne widzenie,
- zmniejszenie liczby wypróżnień lub trudności z wypróżnieniem,
- niestrawność,
- nudności,
- nadmierne wydzielanie śliny,
- wymioty,
- uczucie zmęczenia.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

- zmniejszenie lub zwiększenie stężeń prolaktyny we krwi,
- zbyt duże stężenie cukru we krwi,
- depresja,
- zmiany dotyczące seksualności lub nadmierne zainteresowanie seksem,
- niekontrolowane ruchy jamy ustnej, języka i kończyn (późna dyskineza),
- zaburzenia mięśni powodujące ruchy skręcania (dystonia),
- zespół „niespokojnych nóg”,
- podwójne widzenie,

- nadwrażliwość oczu na światło,
- szybkie bicie serca,
- zmniejszenie ciśnienia krwi w pozycji stojącej, powodujące zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenie,
- czkawka.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu aryprazolu w postaci doustnej, ale częstość ich występowania nie jest znana:

- zmniejszona liczba białych krwinek,
- zmniejszona liczba płytek krwi,
- reakcje alergiczne (np. obrzęk jamy ustnej, języka, twarzy i gardła, świąd, wysypka),
- wystąpienie cukrzycy lub zaostrzenie jej przebiegu, kwasica ketonowa (obecność związków ketonowych we krwi i moczu) lub śpiączka,
- duże stężenie cukru we krwi,
- małe stężenie sodu we krwi,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- zmniejszenie masy ciała,
- zwiększenie masy ciała,
- myśli samobójcze, próby samobójcze i dokonane samobójstwa,
- uczucie agresji,
- pobudzenie,
- nerwowość,
- jednoczesne występowanie gorączki, sztywności mięśni, przyspieszonego oddechu, pocenia się, ograniczenia świadomości i nagłych zmian ciśnienia oraz zmian częstości pracy serca, omdlenia (złośliwy zespół neuroleptyczny)
- drgawki,
- zespół serotoninowy (reakcja, która może powodować uczucia wielkiej radości, ospałość, niezdolność do ruchu, niepokój, zwłaszcza ruchowy, uczucie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni),
- zaburzenia mowy,
- unieruchomienie gałek ocznych w jednej pozycji,
- nagła niewyjaśniona śmierć,
- zagrażający życiu nieregularny rytm serca,
- atak serca (zawał mięśnia sercowego),
- wolne bicie serca,
- zakrzepy krwi w żyłach, szczególnie w żyłach nóg (do objawów należą obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg), które mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu (jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów musi on natychmiast zgłosić się do lekarza),
- wysokie ciśnienie krwi,
- omdlenia,
- przypadkowe zachłyśnięcia pokarmem z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc,
- skurcz mięśni wokół głośni,
- zapalenie trzustki,
- trudności w przełykaniu,
- biegunka,
- dyskomfort w jamie brzusznej,
- dyskomfort żołądka,
- niewydolność wątroby,
- zapalenie wątroby,
- zażółcenie skóry i białych części gałek ocznych,
- nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych,
- wysypka skórna,
- nadwrażliwość skóry na światło,
- łysienie,
- nadmierne pocenie,

- ciężkie reakcje alergiczne, takie jak wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS). Początkowo zespół DRESS przypomina objawy grypopodobne z wysypką na twarzy, a następnie pojawia się wysypka na innych częściach ciała, wysoka gorączka, powiększone węzły chłonne, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w badaniach krwi) i podwyższone stężenie określonego rodzaju białych krwinek (eozynofilia),
- nieprawidłowy rozpad mięśni prowadzący do zaburzeń w funkcjonowaniu nerek,
- ból mięśni,
- sztywność,
- mimowolne oddawanie moczu (nietrzymanie moczu),
- trudności w oddawaniu moczu,
- zespół abstynencyjny u noworodków w przypadku narażenia na lek w okresie ciąży,
- przedłużony i (lub) bolesny zwzód,
- trudności w regulacji podstawowej temperatury ciała lub przegrzanie,
- ból w piersiach,
- puchnięcie rąk, kostek lub stóp,
- w badaniach krwi: wahania stężenia cukru we krwi, zwiększenie stężenia glikozyłowanej hemoglobiny,
- niezdolność do oparcia się impulsowi, popędowi lub pokusie podjęcia aktywności, która może zaszkodzić pacjentowi lub innym, obejmująca zachowania, takie jak:
  - silny impuls do nadmiernego uprawiania hazardu mimo poważnych konsekwencji osobistych lub rodzinnych,
  - zmienione bądź zwiększone zainteresowanie sferą seksualną i zachowania znacząco niepokojące pacjenta lub innych, na przykład wzmożony popęd seksualny,
  - niekontrolowane nadmierne zakupy lub wydawanie pieniędzy,
  - niepohamowane obżarstwo (jedzenie dużych ilości pożywienia w krótkim czasie) lub jedzenie kompulsywne (jedzenie więcej pożywienia niż zazwyczaj i więcej niż potrzeba do zaspokojenia głodu);
  - popęd do włóczęgostwa.
 Jeżeli wystąpią u pacjenta tego typu zachowania, powinien powiedzieć o nich lekarzowi, który omówi z pacjentem sposoby leczenia lub zmniejszenia tych objawów.

U pacjentów w podeszłym wieku z demencją przyjmujących arypiprazol opisano więcej przypadków zakończonych zgonem. Ponadto zanotowano przypadki udarów lub „mini” udarów.

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

U młodzieży w wieku 13 lat i starszej występowały działania niepożądane o podobnej częstości i rodzaju jak u dorosłych, z wyjątkiem senności, niekontrolowanych drgań lub ruchów, niepokoju ruchowego i zmęczenia, występujących bardzo często (częściej niż u 1 pacjenta na 10) oraz bólu w górnej części brzucha, suchości w jamie ustnej, zwiększonego bicia serca, przyrostu masy ciała, zwiększenia apetytu, drżenia mięśni, niekontrolowanych ruchów kończyn oraz zawrotów głowy, szczególnie podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej występujących często (częściej niż u 1 pacjenta na 100).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ABILIFY**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: EXP.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.  
Stosować nie dłużej niż 6 miesięcy po pierwszym otwarciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek ABILIFY

- substancją czynną leku jest aripiprazol.  
Każdy ml zawiera 1 mg aripiprazolu.
- Pozostałe składniki to: disodu edetynian, fruktoza, gliceryna, kwas mlekowy, metylu parahydroksybenzoesan (E 218), glikol propylenowy, propylu parahydroksybenzoesan (E 216), sodu wodorotlenek, sacharoza, woda oczyszczona i aromat pomarańczowy.

### Jak wygląda lek ABILIFY i co zawiera opakowanie

ABILIFY 1 mg/ml roztwór doustny jest klarownym płynem, w odcieniach od bezbarwnego do jasnożółtego, dostępnym w butelkach, zawierających 50 ml, 150 ml lub 480 ml, z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.

Do pudełka tekturowego zawierającego butelkę dołączone są polipropylenowa miarka dozująca i pipeta z polipropylenu i polietylenu o niskiej gęstości.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

### Wytwórca

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

### ABILIFY 7,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Arypiprazol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ABILIFY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ABILIFY
3. Jak stosować lek ABILIFY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ABILIFY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ABILIFY i w jakim celu się go stosuje

Lek ABILIFY zawiera substancję czynną arypiprazol i należy do grupy leków przeciwpsychotycznych. Lek ABILIFY stosowany jest w szybkim leczeniu objawów niepokoju i zaburzeń zachowania, które mogą wystąpić w chorobie charakteryzującej się takimi objawami, jak:

- widzenie, słyszenie i czucie rzeczy w rzeczywistości nieistniejących, podejrzliwość, sprzeczne z rzeczywistością przekonania, chaotyczna mowa i zachowanie oraz otępienie emocjonalne. Pacjenci z powyższymi objawami mogą także odczuwać smutek, lęk lub napięcie, a także mieć poczucie winy.
- podekscytowanie, rozpierająca energia, mniejsze zapotrzebowanie na sen niż zwykle, bardzo szybka mowa, gonitwa myśli i czasami bardzo nasilona drażliwość.

Lek ABILIFY jest podawany, kiedy leczenie postaciami doustnymi nie jest właściwe. Lekarz może zmienić leczenie na doustną postać leku ABILIFY tak szybko jak będzie to możliwe.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ABILIFY

##### Kiedy nie stosować leku ABILIFY

- jeśli pacjent ma uczulenie na arypiprazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ABILIFY należy omówić to z lekarzem prowadzącym.

W czasie leczenia arypiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ABILIFY należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje:

- duże stężenie cukru we krwi (typowe objawy obejmują: nadmierne pragnienie, wydalanie

dużych ilości moczu, zwiększony apetyt i uczucie osłabienia) lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym;

- drgawki (padaczka), ponieważ może to oznaczać, że lekarz będzie chciał objąć pacjenta ścisłą obserwacją;
- mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, szczególnie mięśni twarzy;
- choroby układu krążenia (choroby serca i krążenia), choroba układu krążenia w wywiadzie rodzinnym, udar lub „mikro” udar, nieprawidłowe ciśnienie krwi;
- zakrzepy krwi lub występowanie zakrzepów krwi w wywiadzie rodzinnym, ponieważ stosowanie leków przeciwpsychotycznych jest związane z tworzeniem zakrzepów krwi;
- uzależnienie od hazardu w przeszłości.

Jeśli pacjent stwierdzi zwiększenie masy ciała, pojawienie się nietypowych ruchów, senność, która utrudnia codzienną aktywność, jakiegokolwiek trudności w czasie połykania lub objawy alergii, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Jeśli u pacjenta w podeszłym wieku występuje demencja (utrata pamięci i innych zdolności umysłowych), to on lub jego opiekun, lub krewny powinien poinformować lekarza, czy kiedykolwiek wystąpił u pacjenta udar lub „mini” udar.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli po wstrzyknięciu występuje zawrót głowy lub uczucie zasłabnięcia. Prawdopodobnie pacjent czuje się lepiej po położeniu się. Lekarz może także chcieć zmierzyć ciśnienie krwi i tętno.

Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy. W czasie leczenia aripiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje sztywność mięśni lub sztywność z wysoką gorączką, potami, zaburzeniami stanu umysłowego lub bardzo szybkie albo nieregularne bicie serca.

Jeśli pacjent lub jego rodzina bądź opiekun zauważy, że pacjent zaczyna odczuwać chęć lub pragnienie zachowywania się w sposób nietypowy, oraz że nie może się oprzeć impulsowi, popędowi lub pokusie podjęcia aktywności, które mogą zaszkodzić jemu lub innym, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Powyższe zjawiska są nazywane zaburzeniami kontroli impulsów i mogą się objawiać zachowaniami, takimi jak nałogowy hazard, nadmierne objadanie się lub nadmierna potrzeba wydawania pieniędzy, zbyt duży popęd seksualny lub zwiększenie częstości i natężenia myśli lub odczuć o tematyce seksualnej.

Lekarz może uznać za stosowne zmianę dawki lub odstawienie leku.

Aripiprazol może powodować senność, zmniejszenie ciśnienia krwi podczas wstawania, zawroty głowy i zmiany w zakresie zdolności do poruszania się i zachowania równowagi, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych.

### **Dzieci i młodzież**

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy stosowanie leku jest bezpieczne i skuteczne u tych pacjentów.

### **Lek ABILIFY a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leki obniżające ciśnienie krwi: lek ABILIFY może nasilać działanie leków obniżających ciśnienie krwi. Jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie krwi, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjmowanie leku ABILIFY z niektórymi lekami może wymagać zmiany dawki leku ABILIFY lub

innych leków przyjmowanych przez pacjenta. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o stosowaniu następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (takie jak chinidyna, amiodaron, flecainid);
- leki przeciwdepresyjne lub leki ziołowe stosowane w leczeniu depresji i lęku (takie jak fluoksetyna, paroksetyna, wenlafaksyna, dziurawiec);
- leki przeciwgrzybicze (takie jak ketokonazol, itrakonazol);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV (takie jak efawirenz, newirapina, inhibitory proteazy, np. indinawir, ritonawir);
- leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki (takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital);
- określone antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy (ryfabutyna, ryfampicyna).

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych lub obniżyć działanie leku ABILIFY. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem ABILIFY, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Leki, które zwiększają stężenie serotoniny, są zwykle stosowane w chorobach obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból:

- tryptany, tramadol i tryptofan stosowany w leczeniu chorób obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból;
- selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) (takie jak paroksetyna i fluoksetyna) stosowane w leczeniu depresji, ZOK, paniki i lęku;
- inne leki przeciwdepresyjne (takie jak wenlafaksyna i tryptofan) stosowane w leczeniu ciężkiej depresji;
- leki trójpierścieniowe (takie jak klomipramina i amitryptylina) stosowane w leczeniu depresji;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) stosowane jako preparat ziołowy w łagodnej depresji;
- leki przeciwbólowe (takie jak tramadol i petydyna) stosowane w łagodzeniu bólu;
- tryptany (takie jak sumatryptan i zolmitryptan) stosowane w leczeniu migreny.

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem ABILIFY, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Połączenie leku ABILIFY z przyjmowaniem leków przeciwłękowych może powodować uczucie senności lub zawroty głowy. Pacjent może przyjmować podczas leczenia lekiem ABILIFY inne leki, tylko jeśli lekarz pozwoli na ich przyjmowanie.

### **Stosowanie leku ABILIFY z jedzeniem, pić i alkoholem**

Lek może być podawany niezależnie od posiłków.

Należy unikać picia alkoholu.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

U noworodków, których matki stosowały ABILIFY w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży) mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane ze ssaniem. W razie zaobserwowania takich objawów u własnego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka otrzymuje lek ABILIFY, lekarz omówi z nią, czy powinna karmić piersią, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z leczenia i korzyści wynikające z karmienia dziecka piersią. Nie należy stosować leku i karmić dziecka piersią. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszych metod karmienia dziecka, jeżeli pacjentka otrzymuje ten lek.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W trakcie leczenia tym lekiem mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4). Należy brać to pod uwagę podczas wykonywania czynności wymagających pełnej uwagi np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **Lek ABILIFY zawiera sód**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek ABILIFY**

Lekarz ustali dawkę leku ABILIFY potrzebną do leczenia oraz długość stosowania leku. Zalecana dawka leku ABILIFY, to 9,75 mg (1,3 ml) w pierwszym wstrzyknięciu. W ciągu 24 godzin może być podane do trzech wstrzyknięć. Całkowita dawka leku ABILIFY (wszystkie postacie) nie może być większa niż 30 mg na dobę.

Lek ABILIFY jest gotowy do użycia. Prawidłową ilość roztworu poda pacjentowi we wstrzyknięciu domięśniowym lekarz lub pielęgniarka.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku ABILIFY**

Ten lek jest podawany pacjentowi pod nadzorem lekarza, dlatego jest mało prawdopodobne, aby doszło do przedawkowania leku. Jeśli pacjent znajduje się pod opieką kilku lekarzy, należy pamiętać o powiadomieniu wszystkich o otrzymywaniu leku ABILIFY.

U pacjentów, którzy otrzymali zbyt dużą dawkę aripiprazolu, wystąpiły następujące objawy:

- szybkie bicie serca, pobudzenie/agresja, problemy z mową;
- nietypowe ruchy ciała (szczególnie twarzy lub języka) i obniżenie świadomości.

Inne objawy mogą obejmować:

- ostry stan splątania, napady drgawkowe (padaczka), śpiączkę, połączenie gorączki, przyspieszonego oddechu, nadmiernego pocenia się;
- sztywność mięśni i senność lub ospałość, zwolniony oddech, dławienie się, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, nieprawidłowy rytm akcji serca.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub szpitalem.

### **Pominięcie wstrzyknięcia leku ABILIFY**

Bardzo ważne jest terminowe przyjmowanie zaplanowanych dawek. W razie pominięcia wstrzyknięcia należy najszybciej jak to możliwe skontaktować się z lekarzem, aby ustalić termin następnego wstrzyknięcia.

### **Przerwanie stosowania leku ABILIFY**

Nie wolno przerywać leczenia jeśli pacjent czuje się lepiej. Bardzo ważne jest, aby lek ABILIFY przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza i przez okres zalecony przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):

- cukrzyca,
- zaburzenia snu,
- uczucie lęku,
- uczucie niepokoju i brak możliwości spokojnego siedzenia lub stania,
- akatyzya (odczucie wewnętrznego niepokoju i przymus wykonywania ciągłych ruchów),
- niekontrolowane drżenie, ruchy z szarpnięciem lub ruchy wijące,
- drżenie,
- ból głowy,
- zmęczenie,
- senność,
- uczucie pustki w głowie,
- drżenie obrazu i niewyraźne widzenie,
- zmniejszenie liczby wypróżnień lub trudności z wypróżnieniem,
- niestrawność,
- nudności,
- nadmierne wydzielanie śliny,
- wymioty,
- uczucie zmęczenia.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

- zmniejszenie lub zwiększenie stężeń prolaktyny we krwi,
- zbyt duże stężenie cukru we krwi,
- depresja,
- zmiany dotyczące seksualności lub nadmierne zainteresowanie seksem,
- niekontrolowane ruchy jamy ustnej, języka i kończyn (późna dyskineza),
- zaburzenia mięśni powodujące ruchy skręcania (dystonia),
- zespół „niespokojnych nóg”,
- podwójne widzenie,
- nadwrażliwość oczu na światło,
- szybkie bicie serca,
- zwiększone ciśnienie rozkurczowe krwi,
- zmniejszenie ciśnienia krwi w pozycji stojącej, powodujące zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenie,
- czkawka,
- suchość w jamie ustnej.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu arypiprazolu w postaci doustnej, ale częstość ich występowania nie jest znana:

- zmniejszona liczba białych krwinek,
- zmniejszona liczba płytek krwi,
- reakcje alergiczne (np. obrzęk jamy ustnej, języka, twarzy i gardła, świąd, wysypka),
- wystąpienie cukrzycy lub zaostrzenie jej przebiegu, kwasica ketonowa (obecność związków ketonowych we krwi i moczu) lub śpiączka,
- duże stężenie cukru we krwi,
- małe stężenie sodu we krwi,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- zmniejszenie masy ciała,
- zwiększenie masy ciała,
- myśli samobójcze, próby samobójcze i dokonane samobójstwa,
- uczucie agresji,
- pobudzenie,
- nerwowość,

- jednoczesne występowanie gorączki, sztywności mięśni, przyspieszonego oddechu, pocenia się, ograniczenia świadomości i nagłych zmian ciśnienia oraz zmian częstości pracy serca, omdlenia (złośliwy zespół neuroleptyczny)
- drgawki,
- zespół serotoninowy (reakcja, która może powodować uczucia wielkiej radości, ospałość, niezbornosć ruchów, niepokój, zwłaszcza ruchowy, uczucie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywnosć mięśni),
- zaburzenia mowy,
- unieruchomienie gałek ocznych w jednej pozycji,
- nagła niewyjaśniona śmierć,
- zagrażający życiu nieregularny rytm serca,
- atak serca (zawał mięśnia sercowego),
- wolne bicie serca,
- zakrzepy krwi w żyłach, szczególnie w żyłach nóg (do objawów należą obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg), które mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu (jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów musi on natychmiast zgłosić się do lekarza),
- wysokie ciśnienie krwi,
- omdlenia,
- przypadkowe zachłyśnięcia pokarmem z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc,
- skurcz mięśni wokół głośni,
- zapalenie trzustki,
- trudności w przełykaniu,
- biegunka,
- dyskomfort w jamie brzusznej,
- dyskomfort żołądka,
- niewydolność wątroby,
- zapalenie wątroby,
- zażółcenie skóry i białych części gałek ocznych,
- nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych,
- wysypka skórna,
- nadwrażliwość skóry na światło,
- łysienie,
- nadmierne pocenie,
- ciężkie reakcje alergiczne, takie jak wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS). Początkowo zespół DRESS przypomina objawy grypopodobne z wysypką na twarzy, a następnie pojawia się wysypka na innych częściach ciała, wysoka gorączka, powiększone węzły chłonne, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w badaniach krwi) i podwyższone stężenie określonego rodzaju białych krwinek (eozynofilia),
- nieprawidłowy rozpad mięśni prowadzący do zaburzeń w funkcjonowaniu nerek,
- ból mięśni,
- sztywnosć,
- mimowolne oddawanie moczu (nietrzymanie moczu),
- trudności w oddawaniu moczu,
- zespół abstynencyjny u noworodków w przypadku narażenia na lek w okresie ciąży, przedłużony i (lub) bolesny wzwód,
- trudności w regulacji podstawowej temperatury ciała lub przegrzanie,
- ból w piersiach,
- puchnięcie rąk, kostek lub stóp,
- w badaniach krwi: wahania stężenia cukru we krwi, zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny,
- niezdolność do oparcia się impulsowi, popędowi lub pokusie podjęcia aktywności, która może zaszkodzić pacjentowi lub innym, obejmująca zachowania, takie jak:
  - silny impuls do nadmiernego uprawiania hazardu mimo poważnych konsekwencji osobistych lub rodzinnych,

- zmienione bądź zwiększone zainteresowanie sferą seksualną i zachowania znacząco niepokojące pacjenta lub innych, na przykład wzmożony popęd seksualny,
- niekontrolowane nadmierne zakupy lub wydawanie pieniędzy,
- niepohamowane obżarstwo (jedzenie dużych ilości pożywienia w krótkim czasie) lub jedzenie kompulsywne (jedzenie więcej pożywienia niż zazwyczaj i więcej niż potrzeba do zaspokojenia głodu);
- popęd do włóczęgostwa.

Jeżeli wystąpią u pacjenta tego typu zachowania, powinien powiedzieć o nich lekarzowi, który omówi z pacjentem sposoby leczenia lub zmniejszenia tych objawów.

U pacjentów w podeszłym wieku z demencją przyjmujących arypiprazol opisano więcej przypadków zakończonych zgonem. Ponadto zanotowano przypadki udarów lub „mini” udarów.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ABILIFY**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i na fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek ABILIFY**

- substancją czynną leku jest arypiprazol.  
Każdy ml zawiera 7,5 mg arypiprazolu.  
Fiolka zawiera 9,75 mg (1,3 ml) arypiprazolu.
- Pozostałe składniki to: sulfobutyltoeter  $\beta$ -cyklodekstryny (SBECD), kwas winowy, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek ABILIFY i co zawiera opakowanie**

ABILIFY roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem wodnym.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę przeznaczoną do jednorazowego użycia ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej i zrywalną plombą aluminiową.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

**Wytwórca**

Zambon S.p.A.  
Via della Chimica, 9  
I-36100 Vicenza(VI)  
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.