

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

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletki  
Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletki  
Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletki  
Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletki

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

### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 5 mg aripiprazolu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 33 mg laktozy (jednowodnej).

### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 10 mg aripiprazolu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 66 mg laktozy (jednowodnej).

### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 15 mg aripiprazolu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 99 mg laktozy (jednowodnej).

### Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 30 mg aripiprazolu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 198 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka

### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletki

Biała do białawej okrągła, płaska, o ściętych brzegach tabletki niepowlekana, z „5” wytłoczonym po jednej stronie oraz gładka po drugiej stronie, o średnicy około 6 mm.

#### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletki

Biała do białawej okrągła tabletka niepowlekana z „10” wytłoczonym po jednej stronie oraz rowkiem dzielącym po drugiej stronie, o średnicy około 8 mm.

Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

#### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletki

Biała do białawej okrągła, płaska, o ściętych brzegach tabletka niepowlekana, z „15” wytłoczonym po jednej stronie oraz gładka po drugiej stronie, o średnicy około 8,8 mm.

#### Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletki

Biała do białawej tabletka niepowlekana w kształcie kapsułki, z „30” wytłoczonym po jednej stronie oraz rowkiem dzielącym po drugiej stronie, o wymiarach około 15,5 x 8 mm.

Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

Aripiprazole Zentiva jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym lub w 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 aripiprazolem (patrz punkt 5.1).

Aripiprazole Zentiva jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym lub w 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 Aripiprazole Zentiva to 10 lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków.

Aripiprazole Zentiva jest skuteczny w dawkach od 10 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 maniakalne w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I*

Zalecana dawka początkowa to 15 mg produktu Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva, to 10 mg na dobę podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując odpowiedni produkt zawierający aripiprazol) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

W przypadkach gdzie zwiększenie dawki jest właściwe, należy podawać kolejne dawki zwiększone jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg (patrz punkt 5.1).

Aripiprazole Zentiva jest skuteczny w przedziale dawek od 10 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.

Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva to 10 mg na dobę, podawana w schemacie raz na dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg (stosując odpowiedni produkt zawierający aripiprazol) przez 2 dni, stopniowo zwiększyć do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy konieczny do uzyskania kontroli objawów i nie może być dłuższy niż 12 tygodni. Nie wykazano większej skuteczności po zastosowaniu dawek dobowych większych niż 10 mg, a dawka dobową wynoszącą 30 mg jest związana ze znacząco większą częstością występowania istotnych działań niepożądanych, w tym zdarzeń związanych z objawami pozapiramidowymi (ang. EPS), senności, zmęczenia oraz zwiększenie masy ciała (patrz punkt 4.8). Z tego powodu dawki większe niż 10 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach oraz z zachowaniem ścisłej kontroli klinicznej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Młodzi pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z aripiprazolem. Z tego powodu produkt Aripiprazole Zentiva 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 aripiprazolu 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 aripiprazolu 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 ciężkimi zaburzeniami czynności 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 aripiprazolu w leczeniu schizofrenii lub epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I nie została zbadana u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to okoliczności kliniczne (patrz punkt 4.4).

##### *Płeć*

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

##### *Palacze tytoniu*

Biorąc pod uwagę metabolizm 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 Aripiprazole Zentiva jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej mogą być stosowane alternatywnie do tabletek Aripiprazole Zentiva u pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu tabletek Aripiprazole Zentiva (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 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 ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.8).

#### Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok, w trakcie leczenia 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 akatyzyę 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 i wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jednakże, obserwowano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę, niekoniecznie związane z NMS. Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka, bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym także aripiprazolem (patrz punkt 4.8).

### 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 cukrzycy) 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 gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych aripiprazol nie powodował klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała u dorosłych (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z 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

Z przyjmowaniem 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.

### Zaburzenie związane z hazardem 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 produktu leczniczego. 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).

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)

Laktoza

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

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **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 ośrodkowy układ nerwowy (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 arypiprazolu o 107%, podczas gdy  $C_{\max}$  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 wartość 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. escytalopramu) 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 soli litu z arypiprazolem nie powodowało żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu w skojarzeniu z arypiprazolem.

#### Możliwy wpływ arypiprazolu na inne produkty lecznicze

W czasie badań klinicznych, dawki aripiprazolu 10-30 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*, aripiprazol i dehydroaripiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te enzymy.

Kiedy aripiprazol 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 aripiprazol, a możliwe objawy przedmiotowe oraz podmiotowe dla tego stanu mogą wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotonininy/inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SSRI/SNRI) lub leków, o których wiadomo, że zwiększają stężenia aripiprazolu (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 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 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**

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 są 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 układów i narządów oraz częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (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<br>Neutropenia<br>Trombocytopenia                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |               |                                                                | Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd alergiczny lub pokrzywkę) |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>        |               | Hiperprolaktynemia<br>Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi | Cukrzycowa śpiączka<br>hiperosmolarna<br>Kwasica ketonowa                                                                                        |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> | Cukrzyca      | Hiperglikemia                                                  | Hiponatremia<br>Anoreksja                                                                                                                        |

|                                                                       | <b>Często</b>                                                                                           | <b>Niezbty często</b>                                      | <b>Nieznana</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          | Bezsennaś<br>Lęk<br>Niepokój,<br>zwłaszcza<br>ruchowy                                                   | Depresja<br>Hiperseksualność                               | Próby samobójcze, myśli<br>samobójcze i dokonane<br>samobójstwa (patrz punkt 4.4)<br>Zaburzenie związane z<br>hazardem<br>Zaburzenia kontroli impulsów<br>Obżarstwo<br>Kompulsywna potrzeba wydawania<br>pieniędzy<br>Poriomania<br>Zachowania agresywne<br>Pobudzenie<br>Nerwowość |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | Akatzja<br>Zaburzenia<br>pozapiramidowe<br>Drżenie<br>Bóle głowy<br>Sedacja<br>Senność<br>Zawroty głowy | Późne dyskinezy<br>Dystonia, Zespół<br>„niespokojnych nóg” | Złośliwy zespół neuroleptyczny<br>Drgawki typu <i>grand mal</i><br>Zespół serotoninowy<br>Zaburzenia mowy                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 | Niewyraźne<br>widzenie                                                                                  | Podwójne widzenie<br>Światłowstręt<br>(fotofobia)          | Napad przymusowego patrzenia<br>z rotacją gałek ocznych                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                                                                         | Tachykardia                                                | Nagły niewyjaśniony zgon<br><i>Torsade de pointes</i><br>Arytmia komorowa<br>Zatrzymanie akcji serca<br>Bradykardia                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                                                                         | Hipotensja<br>ortostatyczna                                | Choroba zakrzepowo-zatorowa żył<br>(w tym zator płucny i zakrzepica<br>żył głębokich)<br>Nadciśnienie tętnicze<br>Omdlenia                                                                                                                                                          |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                         | Czkawka                                                    | Zachłystowe zapalenie płuc<br>Skurcz krtani<br>Skurcz części ustnej gardła                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Zaparcia<br>Ni strawność<br>Nudności<br>Nadmierne<br>wydzielanie śliny<br>Wymioty                       |                                                            | Zapalenie trzustki<br>Dysfagia<br>Biegunka<br>Dyskomfort w jamie brzusznej<br>Dyskomfort w obrębie żołądka                                                                                                                                                                          |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                                         |                                                            | Niewydolność wątroby<br>Zapalenie wątroby<br>Żółtaczk                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                          | <b>Często</b> | <b>Niezbyt często</b> | <b>Nieznana</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |               |                       | Wysypka<br>Reakcja fotoalergiczna<br>Łysienie<br>Nadmierna potliwość<br>Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |               |                       | Rabdomioliza (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)<br>Mialgia<br>Szttywność                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |               |                       | Nietrzymanie moczu<br>Zatrzymanie moczu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ciąża, poród 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)<br>Ból w klatce piersiowej<br>Obrzęk obwodowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |               |                       | Zmniejszenie masy ciała<br>Zwiększenie masy ciała<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej<br>Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy<br>Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej<br>Wydłużenie odstępu QT<br>Zwiększenie stężenia glukozy we krwi<br>Zwiększenie stężenia glikozyłowanej hemoglobiny<br>Wahania stężenia glukozy we krwi<br>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 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 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.

#### *Aktyzja*

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo przypadki aktyzji 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 aktyzji 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 działań niepożądanych były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej u nastolatków otrzymujących aripiprazol niż u dorosłych otrzymujących aripiprazol (i częściej niż placebo): senność/sedacja i zaburzenia pozapiramidowe 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. W długoterminowym

badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, profil bezpieczeństwa był także podobny, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych zgłaszanych częściej w grupie otrzymującej aripiprazol niż u dzieci i młodzieży otrzymujących placebo: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zaburzenia rytmu serca i leukopenia były zgłaszane często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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 ( $< \text{ng/ml}$ ) i 48,3% chłopców ( $< 2 \text{ ng/ml}$ ). W grupie młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią, otrzymującej dawki aripiprazolu od 5 do 30 mg przez okres maksymalnie do 72 miesięcy, częstość występowania niskich stężeń prolaktyny w surowicy u kobiet ( $< 3 \text{ ng/ml}$ ) i u mężczyzn ( $< 2 \text{ ng/ml}$ ) wynosiła odpowiednio 25,6% i 45,0%.

W dwóch długoterminowych badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród nastolatków (od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię i ze stwierdzonym zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym leczonych aripiprazolem, częstość występowania niskiego stężenia prolaktyny w surowicy u kobiet ( $< 3 \text{ ng/ml}$ ) i u mężczyzn ( $< 2 \text{ ng/ml}$ ) wynosiła odpowiednio 37,0% i 59,4%.

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

Częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych u młodzieży z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I były podobne do występujących u dorosłych, z wyjątkiem następujących działań niepożądanych: senność (23,0%), zaburzenia pozapiramidowe (18,4%), akatyzja (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 dyskieneza były zgłaszane często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Następujące działania niepożądane miały prawdopodobnie związek z zastosowaną dawką: zaburzenia pozapiramidowe (częstość występowania w przypadku dawki 10 mg wynosiła 9,1%; dla dawki 30 mg 28,8%; dla placebo 1,7%); i akatyzja (częstość występowania w przypadku dawki 10 mg wynosiła 12,1%; dla 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 ( $< 3 \text{ ng/ml}$ ) i 53,3% chłopców ( $< 2 \text{ ng/ml}$ ).

#### *Zaburzenie związane z hazardem i inne zaburzenia kontroli impulsów*

Zaburzenie związane z hazardem, 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 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. Wiedząc lub podejrzewając przedawkowanie aripiprazolu należy objąć ścisłą kontrolą pacjenta 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 serotoninowego  $5-HT_{1A}$  oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego  $5-HT_{2A}$ . 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  $D_3$ , 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<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 do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego <sup>11</sup>C ligandu receptora D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Dorośli

##### *Schizofrenia*

Wyniki trzech krótkoterminowych badań (4 do 6 tygodni) z 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 psychiatrycznych 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-Åsberg [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, w wyniku leczenia arypiprazolem większe zmniejszenie częstości nawrotów, 34% w grupie leczonych arypiprazolem i 57% w grupie otrzymującej placebo.

##### *Przyrost masy ciała*

Wyniki badań klinicznych wskazują, że arypiprazol nie powoduje klinicznie istotnego przyrostu masy ciała. W trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczonych olanzapiną i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w wielu krajach, udział wzięło 314 dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przyrostu masy ciała. U istotnie mniejszej liczby pacjentów leczonych arypiprazolem w porównaniu z grupą otrzymującą olanzapinę, stwierdzono przyrost masy ciała o co najmniej 7% w porównaniu z pomiarem początkowym (tn. przyrost masy ciała o co najmniej 5,6 kg przy średniej początkowej masie wynoszącej ok. 80,5 kg) w grupie leczonych arypiprazolem (n = 18 lub 13% pacjentów nadających się do oceny), w porównaniu z olanzapiną (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, arypiprazol nie powodował klinicznie istotnych zmian stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL).

##### *Prolaktyna*

Stężenia prolaktyny oceniono podczas wszystkich badań z zastosowaniem wszystkich dawek 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 w monoterapii był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w ciągu 3 tygodni. Badania te obejmowały pacjentów z objawami lub bez objawów psychotycznych oraz pacjentów z szybką zmianą fazy lub bez szybkiej zmiany fazy (przebieg typu rapid-cycling).

W jednym 3-tygodniowym badaniu 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 prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo 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 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 były następujące: 16% w grupie stosującej aripiprazol + lit i 18% dla grupy 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 trwającym od 60 do 89 tygodni randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z podwójną ślepą próbą wśród nastolatków (n=146; w wieku od 13 do 17 lat) chorych na schizofrenię, odnotowano istotną różnicę w odsetku nawrotów objawów psychotycznych między grupą pacjentów przyjmujących aripiprazol (19,39%) a grupą placebo (37,50%). Wartość estymowana współczynnika ryzyka (HR) w całej populacji wyniosła 0,461 (95% poziom ufności, od 0,242 do 0,879). W analizach podgrup, wartość estymowana HR u nastoletnich pacjentów w wieku pomiędzy 13 a 14 lat wyniosła 0,495, w porównaniu do grupy pacjentów w wieku pomiędzy 15 a 17 lat, u której HR wyniósł 0,454. Jednak ze względu na rozpatrywanie mniejszej liczby pacjentów w grupie (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), jak i przedział ufności (w zakresie od 0,151 do 1,628), oszacowanie współczynnika HR dla grupy młodszych pacjentów (od 13 do 14 lat) nie było precyzyjne, co nie pozwala na wyciągnięcie wniosków na temat wystąpienia efektów terapeutycznych. W przeciwieństwie do tej grupy, 95% przedział ufności współczynnika HR u starszej podgrupy (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) mieścił się w zakresie od 0,242 do 0,879, stąd możliwe jest wyciągnięcie wniosków na temat efektów terapeutycznych w grupie 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 psychiatrycznymi lub bez tych objawów oraz wyjściowo mieli wynik  $\geq 20$  w skali manii według Younga (Y-MRS jako wartość wyjściową). 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 aripiprazol badano w dwóch 8-tygodniowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo [w jednym badaniu stosowano zmienną dawkę (2-15 mg na dobę), a w drugim stałą dawkę (5, 10 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.

Arypiprazol 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 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 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 dla 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 (aripiprazol:  $n = 99$ , placebo:  $n = 44$ ) w trwającym 8 tygodni, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo w schemacie leczenia w grupach z użyciem stałej dawki zależnej od masy ciała od 5 mg 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 Touretta (aripiprazol: 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 aripiprazolu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii oraz w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetyka aripiprazolu i dehydroaripiprazolu u dzieci w wieku 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 aripiprazolu między zdrowymi osobami w podeszłym wieku a młodszymi osobami dorosłymi, nie stwierdzono także mierzalnego wpływu wieku na farmakokinetykę aripiprazolu u pacjentów ze schizofrenią.

##### *Płeć*

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

##### *Palenie tytoniu*

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

##### *Rasa*

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Badania obejmujące podanie pojedynczej dawki leku, przeprowadzone u osób z różnego stopnia marskością wątroby (klasy Childa-Pugha A, B i C) nie wykazały, by zaburzenia czynności wątroby wpływały istotnie na farmakokinetykę aripiprazolu i dehydroaripiprazolu, 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 wyrażnie przekraczającym maksymalne dawki lub narażenie występujące u ludzi, co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone lub nie występuje w praktyce klinicznej. Obserwacje te obejmują: zależny od dawki toksyczny wpływ na nadnercza (gromadzenie barwnika lipofuscyny i (lub) obumieranie komórek miąższowych) stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach podawania aripiprazolu w dawce od 20 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 aripiprazolu w żółci małp, którym wielokrotnie podawano doustnie dawki leku od 25 do 125 mg/kg mc. na dobę (średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym była od 1 do 3 razy 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**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Hydroksypropyloceluloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry OPA/Alu/PVC/Alu (Alu-Alu) w pudełku tekturowym.

Wielkość opakowania: 14, 28, 49, 56 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

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

#### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletki

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

#### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletki

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

#### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletki

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletki

EU/1/15/1009/016

EU/1/15/1009/017

EU/1/15/1009/018

EU/1/15/1009/019

EU/1/15/1009/020

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2020

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://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

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3, București , cod 032266

Rumunia

LAMP SAN PROSPERO SPA

VIA DELLA PACE 25/A

SAN PROSPERO (MO)

41030

Włochy

#### **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)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów 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 I 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**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletki  
arypiprazol

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

Każda tabletką zawiera 5 mg aripiprazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

14 tabletek  
28 tabletek  
49 tabletek  
56 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA(I) 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**

EXP  
EXP oznacza termin ważności

**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**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

**13. NUMER SERII**

Lot  
Lot oznacza numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletki

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletki  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

logo Zentiva

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletki  
arypiprazol

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

Każda tabletką zawiera 10 mg aripiprazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

14 tabletek  
28 tabletek  
49 tabletek  
56 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA(I) 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**

EXP  
EXP oznacza termin ważności

**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**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

**13. NUMER SERII**

Lot  
Lot oznacza numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletki

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletki  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

logo Zentiva

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletki  
arypiprazol

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

Każda tabletką zawiera 15 mg aripiprazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

14 tabletek  
28 tabletek  
49 tabletek  
56 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA(I) 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**

EXP  
EXP oznacza termin ważności

**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**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

**13. NUMER SERII**

Lot  
Lot oznacza numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletki

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletki  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

logo Zentiva

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletki  
arypiprazol

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

Każda tabletką zawiera 30 mg aripiprazolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę jednowodą. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

14 tabletek  
28 tabletek  
49 tabletek  
56 tabletek  
98 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA(I) 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**

EXP  
EXP oznacza termin ważności

**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**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

**13. NUMER SERII**

Lot  
Lot oznacza numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletki

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletki  
arypiprazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

logo Zentiva

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika**

**Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletki**  
**Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletki**  
**Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletki**  
**Aripiprazole Zentiva 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 jakiekolwiek 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 Aripiprazole Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aripiprazole Zentiva
3. Jak stosować lek Aripiprazole Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aripiprazole Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Aripiprazole Zentiva i w jakim celu się go stosuje**

Lek Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva .

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aripiprazole Zentiva**

##### **Kiedy nie stosować leku Aripiprazole Zentiva :**

- 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 Aripiprazole Zentiva należy omówić to z lekarzem prowadzącym.

W czasie leczenia tym lekiem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy przed przyjęciem lub po przyjęciu tego leku.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ARIPIPAZOLE ZENTIVA 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 wyrządzaniem 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.

Ten lek 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, zwłaszcza u 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 Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva może nasilać działanie leków obniżających ciśnienie krwi. Jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie krwi, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjmowanie leku Aripiprazole Zentiva z niektórymi lekami może wymagać zmiany dawki leku Aripiprazole Zentiva 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 przeciwwgrzybicze (takie jak itakonazol);
- ketokonazol (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, w trakcie którego organizm produkuje zbyt dużo kortyzolu);
- 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 Aripiprazole Zentiva. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem Aripiprazole Zentiva, 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 Aripiprazole Zentiva, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

### **Stosowanie leku Aripiprazole Zentiva z jedzeniem, pić i alkoholem**

Lek Aripiprazole Zentiva można przyjmować niezależnie od posiłków.

Należy unikać picia alkoholu.

### **Ciąża i karmienie piersią**

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 Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva, 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 Aripiprazole Zentiva zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **Aripiprazole Zentiva zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Aripiprazole Zentiva**

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 tego produktu leczniczego może być rozpoczęte od małej dawki 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 Aripiprazole Zentiva jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Lek Aripiprazole Zentiva w postaci tabletek 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 dobowej bądź zaprzestać przyjmowania leku Aripiprazole Zentiva bez wcześniejszego uzgodnienia tego z lekarzem prowadzącym.**

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg tabletki: linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Aripiprazole Zentiva**

W przypadku przyjęcia większej dawki leku Aripiprazole Zentiva niż zalecił lekarz (lub jeżeli ktoś inny przyjął pewną ilość nie przeznaczonego dla niego leku Aripiprazole Zentiva), 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 tego leku, 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 Aripiprazole Zentiva**

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 Aripiprazole Zentiva**

Nie wolno przerywać leczenia jeśli pacjent poczuje się lepiej. Bardzo ważne jest aby lek Aripiprazole Zentiva 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,
- trudności z zasypianiem,
- uczucie lęku,
- uczucie niepokoju oraz brak możliwości spokojnego stania, trudności ze spokojnym siedzeniem,
- akatyza (odczucie wewnętrznego niepokoju i przymus wykonywania ciągłych ruchów),
- niekontrolowane drżenie, ruchy z szarpnięciem lub ruchy wijące,
- drżenie,
- bóle głowy,

- zmęczenie,
- senność,
- uczucie pustki w głowie,
- drżenie obrazu i nieostre 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 hormonu prolaktyny we krwi,
- zbyt duże stężenie cukru we krwi,
- depresja,
- zmiany dotyczące seksualności lub nadmierne zainteresowanie seksem,
- niekontrolowane ruchy warg, 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 były zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu leku aripiprazol w postaci doustnej, ale częstość ich występowania jest **nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**:

- mała liczba białych krwinek,
- mała liczba płytek krwi,
- reakcje alergiczne (np. obrzęk jamy ustnej, języka, twarzy i gardła, świąd skóry, pokrzywka),
- wystąpienie cukrzycy lub zaostrzenie jej przebiegu, kwasica ketonowa (obecność związków ketonowych we krwi i moczu) lub śpiączka,
- duże stężenie cukru we krwi,
- za małe stężenie sodu we krwi,
- utrata apetytu (jadłowstręt),
- zmniejszenie masy ciała,
- zwiększenie masy ciała,
- myśli samobójcze, próby samobójcze i 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, niezborność ruchów, niepokój, zwłaszcza ruchowy, uczucie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni),

- zaburzenia mowy,
- unieruchomienie gałek ocznych w jednej pozycji,
- nagła niewyjaśniona śmierć,
- zagrażające życiu nieregularne bicie serca,
- zawał serca (zawał mięśnia sercowego),
- wolniejsze bicie serca,
- zakrzepy krwi w żyłach, szczególnie w żyłach nóg (do objawów należą obrzęk, ból i zaczerwienienie nogi), 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 zwrócić się o pomoc medyczną),
- wysokie ciśnienie krwi,
- omdlenia,
- przypadkowe zachłyśnięcia pokarmem z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc (zakażenie płuc),
- skurcz mięśni wokół głośni,
- zapalenie trzustki,
- trudności w połykaniu,
- biegunka,
- dyskomfort w obrębie jamy brzusznej,
- dyskomfort w obrębie żołądka,
- niewydolność wątroby,
- zapalenie wątroby,
- zażółcenie skóry i białych części gałek ocznych,
- nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych,
- wysypka skórna,
- nadwrażliwość skóry na światło,
- łysienie,
- nadmierna potliwość,
- 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, który może prowadzić do zaburzeń 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 i obrzęk rąk, kostek lub stóp,
- w badaniach krwi: wahania stężenia cukru we krwi, zwiększenie stężenia glikolizowanej 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 większej ilości pożywienia niż zazwyczaj i większej 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 częstotliwości i rodzaju jak u dorosłych, z wyjątkiem senności, niekontrolowanych drgań lub ruchów z szarpnięciem, 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 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 Aripiprazole Zentiva**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku. Termin ważności (EXP) oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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 Aripiprazole Zentiva**

- Substancją czynną leku jest aripiprazol. Każda tabletka zawiera 5 mg/10 mg/15 mg/30 mg aripiprazolu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, hydroksypropyloceluloza, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian.

**Jak wygląda lek Aripiprazole Zentiva i co zawiera opakowanie**

Aripiprazole Zentiva 5 mg to biała do białawej okrągła, płaska, o ściętych brzegach tabletka niepowlekana, z „5” wytłoczonym po jednej stronie oraz gładka po drugiej stronie, o średnicy około 6 mm.

Aripiprazole Zentiva 10 mg to biała do białawej okrągła tabletka niepowlekana z „10” wytłoczonym po jednej stronie oraz rowkiem dzielącym po drugiej stronie, o średnicy około 8 mm.

Aripiprazole Zentiva 15 mg to biała do białawej okrągła, płaska, o ściętych brzegach tabletka niepowlekana, z „15” wytłoczonym po jednej stronie oraz gładka po drugiej stronie, o średnicy około 8,8 mm.

Aripiprazole Zentiva 30 mg to biała do białawej tabletka niepowlekana w kształcie kapsułki, z „30” wytłoczonym po jednej stronie oraz rowkiem dzielącym po drugiej stronie, o wymiarach około 15,5 x 8 mm.

Wielkość opakowania: 14, 28, 49, 56 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**Wytwórca**

S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3  
București, cod 032266  
Rumunia

LAMP SAN PROSPERO SPA  
VIA DELLA PACE 25/A  
SAN PROSPERO (MO)  
41030  
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 (78) 700 112  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva, Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva Spain S.L.U.  
Tel: +34 671 365 828  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, Denmark ApS  
Sími: +354 539 5025  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39 800081631  
PV-Italy@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva, Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2034 1796  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva, Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.

Τηλ: +30 211 198 7510

PV-Cyprus@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu>.