

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ABILIFY 5 mg таблетки  
ABILIFY 10 mg таблетки  
ABILIFY 15 mg таблетки  
ABILIFY 30 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### ABILIFY 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg арипипразол (aripiprazole).

### Помощно вещество с известно действие

63,65 mg лактоза (като монохидрат) в една таблетка

### ABILIFY 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg арипипразол (aripiprazole).

### Помощно вещество с известно действие

59,07 mg лактоза (като монохидрат) в една таблетка

### ABILIFY 15 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 15 mg арипипразол (aripiprazole).

### Помощно вещество с известно действие

54,15 mg лактоза (като монохидрат) в една таблетка

### ABILIFY 30 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 30 mg арипипразол (aripiprazole).

### Помощно вещество с известно действие

177,22 mg лактоза (като монохидрат) в една таблетка

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

### ABILIFY 5 mg таблетки

Таблетките са сини с правоъгълна форма, гравирани с надпис "A-007" и "5" от едната страна.

### ABILIFY 10 mg таблетки

Таблетките са розови с правоъгълна форма, гравирани с надпис "A-008" и "10" от едната страна.

### ABILIFY 15 mg таблетки

Таблетките са жълти с кръгла форма, гравирани с надпис "A-009" и "15" от едната страна.

### ABILIFY 30 mg таблетки

Таблетките са розови с кръгла форма, гравирани с надпис "A-011" и "30" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

ABILIFY е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на и над 15 години.

ABILIFY е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I и за предотвратяване на нови манийни епизоди при възрастни, които страдат предимно от манийни епизоди, и чиито манийни епизоди се повлияват от лечение с арипипразол (вж. точка 5.1)

ABILIFY е показан за лечение до 12 седмици на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години (вж. точка 5.1).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Възрастни

*Шизофрения:* препоръчителната начална доза ABILIFY е 10 mg/ден или 15 mg/ден, с поддържаща доза 15 mg/ден, приета веднъж дневно, независимо от храненето. ABILIFY е ефективен при доза, варираща от 10 mg/ден до 30 mg/ден. Не е наблюдавана повишена ефективност при дози, по-високи от препоръчителната дневна доза от 15 mg, въпреки че при отделни пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

*Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I:* препоръчителната начална доза ABILIFY е 15 mg, приложена веднъж дневно, независимо от храненето, като монотерапия или комбинирана терапия (вж. точка 5.1). При някои пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

*Преодотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I:* за предотвратяване на нови манийни епизоди при пациенти, приемали арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, лечението продължава със същата доза. Промени в дневната дозировка, включително намаляване на дозата, трябва да се обмислят в зависимост от клиничното състояние.

#### Педиатрична популация

*Шизофрения при юноши на и над 15 години:* препоръчителната доза на ABILIFY е 10 mg/ден, приложена веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението започва с доза от 2 mg (с ABILIFY перорален разтвор 1 mg/ml) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. При необходимост, последващо увеличение на дозите трябва да се направи със стъпки от 5 mg, без да се надвишава максималната дневна доза от 30 mg (вж. точка 5.1). ABILIFY е ефикасен при дози от 10 mg/ден до 30 mg/ден. Не е наблюдавана увеличена ефикасност при дневни дози, по-високи от 10 mg, въпреки че някои пациенти може да се повлияят благоприятно от по-високите дози. ABILIFY не се препоръчва за пациенти с шизофрения на възраст под 15 години поради недостатъчни данни за ефикасност и безопасност (вж. точки 4.8 и 5.1).

*Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години:* препоръчителната доза ABILIFY е 10 mg/ден, приета веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението трябва да започне с 2 mg (използва се ABILIFY перорален разтвор 1 mg/ml) за 2 дни, титрира се до 5 mg за още 2 дни, за да се достигне препоръчителната дневна доза от 10 mg. Продължителността на лечението трябва да е минималната, необходима за контрол на симптомите, без да надвишава 12 седмици. Не се наблюдава повишаване на ефикасността при дози, по-високи от 10 mg дневно, а дневна доза от 30 mg се свързва със съществено по-висока честота на значителни нежелани лекарствени реакции, включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на теллото (вж. точка 4.8). По тази причина дози, по-високи от 10 mg/ден, трябва да се прилагат само в изключителни случаи и при стриктно клинично наблюдение (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Съществува повишен риск от нежелани лекарствени реакции, свързани с арипипразол, за по-младите пациенти. По тази причина

ABILIFY не трябва да се използва при пациенти под 13 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

*Раздразнителност, свързана с аутизъм:* безопасността и ефикасността на ABILIFY при деца и юноши на възраст до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

*Тикове, свързани със синдрома на Tourette:* безопасността и ефикасността на ABILIFY при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При тези пациенти е необходимо повишено внимание при определяне на дозата. Въпреки това при пациенти с тежко чернодробно увреждане максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не е установена безопасността и ефикасността на ABILIFY за лечение на шизофрения или манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при пациенти на и над 65 годишна възраст. В резултат на по-голямата чувствителност на тази популация, започването на лечение с по-ниски дози трябва да се има предвид в случаите, когато това е клинично оправдано (вж. точка 4.4).

#### *Пол*

Не е необходимо промяна на дозата при пациентите от женски пол в сравнение с тези от мъжки (вж. точка 5.2).

#### *Пушене*

Имайки предвид метаболитния път на арипипразол, не се налага промяна на дозата при пушачи (вж. точка 4.5).

#### *Адаптиране на дозата поради взаимодействия*

В случай на едновременна употреба на арипипразол със силни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 дозата на арипипразол трябва да се намали. При спиране на лечението с инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 (изваждането им от комбинираното лечение) дозата на арипипразол трябва да се повиши (вж. точка 4.5).

При едновременното приложение на арипипразол със силни индуктори на CYP3A4 дозата на арипипразол трябва да се повиши. При спиране на лечението с индуктори на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение) дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчителна доза (вж. точка 4.5).

### Начин на приложение

ABILIFY е за перорално приложение.

Таблетките, диспергиращи се в устата, или пероралният разтвор могат да се използват като алтернатива на ABILIFY таблетки при пациенти, които трудно гълтат ABILIFY таблетки (вж. точка 5.2).

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотично лечение подобряването на клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици, като през този период пациентите трябва да бъдат под постоянно наблюдение.

#### Суицидност

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психическите заболявания и афективните разстройства и в някои случаи за него се съобщава скоро след започване или след смяна на лечението с антипсихотици, включително и с арипипразол (вж. точка 4.8). Лечението с антипсихотици трябва да се съпътства с внимателно наблюдение на високорисковите пациенти.

#### Сърдечносъдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечносъдово заболяване (прекаран инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване, условия, които биха довели до предразположение на пациентите към хипотония (обезводняване, хиповолемия и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или към хипертония, в това число ускорена или злокачествена. Съобщени са случаи на венозен тромбемболизъм (ВТЕ) при пациенти, приемащи антипсихотични средства. Тъй като при тези пациенти често се наблюдават придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори следва да бъдат идентифицирани преди и по време на терапията с арипипразол и да се предприемат превантивни мерки.

#### Удължаване на QT интервала

В клинични изпитвания на арипипразол честотата на QT удължаване е била сравнима с плацебо. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8).

#### Тардивна дискинезия

В клинични проучвания в продължение на една година или по-малко случаите на необходимост от лечение на появили се дискинезии по време на лечението с арипипразол не са чести. При появата на признаци и симптоми на тардивна дискинезия при пациенти на лечение с арипипразол трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). Тези симптоми може временно да се влошат или да се появят, дори след спиране на лечението.

#### Други екстрапирамидни симптоми

В клинични проучвания на арипипразол при деца са наблюдавани акатизия и паркинсонизъм. При появата на признаци и симптоми на други EPS при пациенти, приемащи арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата и внимателно клинично наблюдение.

#### Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързани с антипсихотици. В клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол.

Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Съобщава се също така обаче и за повишени стойности на креатин фосфокиназа и рабдомиолиза не непременно във връзка с NMS. Ако пациент развие признаци или симптоми, характерни за NMS, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични прояви на NMS, приемът на всички антипсихотици, включително арипипразол, трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

### Гърчове

В клинични проучвания са докладвани нечести случаи на гърчове по време на лечение с арипипразол. Ето защо арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, прекарвали в миналото епизоди на гърчове или състояния, свързани с гърчове (вж. точка 4.8).

### Възрастни пациенти с психоза, свързана с деменция

#### *Повишена смъртност*

В три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол при възрастни пациенти (n = 938, средна възраст 82,4 години, диапазон: от 56 до 99 години) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите, лекувани с арипипразол, са били изложени на по-голям риск от смъртност в сравнение с групата с плацебо. Смъртността при лекуваните с арипипразол пациенти е била 3,5 % в сравнение с 1,7 % при групата с плацебо. Макар че причините за смъртта са били различни, повечето са били свързани със сърдечносъдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

#### *Цереброваскуларни нежелани реакции*

В същите проучвания се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 години, диапазон: от 78 до 88 години). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции в сравнение с 0,6 % плацебо-лекувани пациенти. Разликата не е статистически значима. В едно клинично проучване с фиксирана доза обаче се съобщава за значима връзка между дозата и отговора и цереброваскуларните нежелани реакции при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на пациенти с психоза, свързана с деменция.

### Хипергликемия и захарен диабет

Има съобщения за хипергликемия, в някои случаи прекомерна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома, или смърт при пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително арипипразол. Рисковите фактори, които могат да доведат пациентите до тежки усложнения, включват затлъстяване и предишни заболявания от диабет в семейството. В клинични проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет), или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни рискови данни за свързани с хипергликемията нежелани реакции при пациентите, лекувани с арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и арипипразол, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се контролира поради опасност от влошаване на глюкозния контрол (вж. точка 4.8).

### Свърхчувствителност

При арипипразол могат да възникнат реакции на свърхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

### Увеличаване на теглото

Увеличаване на теглото се наблюдава често при болни от шизофрения и биполярна мания поради съпътстващи заболявания, използване на антипсихотици, за които се знае, че водят до увеличено тегло, нездравословен начин на живот, като може да се стигне до тежки усложнения. За увеличаване на теглото се съобщава в пост-маркетинговия период при пациенти, на които е предписан арипипразол. Ако има такива случаи, те са обикновено при пациенти със значителни рискови фактори, например предишно заболяване от диабет, нарушения на щитовидната жлеза или аденом на хипофизата. В клинични изпитвания няма данни, че арипипразол предизвиква клинично значимо увеличаване на теглото при възрастни (вж. точка 5.1). В клинични проучвания при юноши с биполярна мания арипипразол се свързва с увеличаване на тегло след 4-седмично лечение. Юноши с биполярна мания трябва да се проследяват за увеличаване на теглото. Ако се наблюдава клинично значимо увеличение на теглото, трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. точка 4.8).

### Дисфагия

Езофагеален дисмотилитет и аспириране са свързани с употребата на антипсихотици, включително арипипразол. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

### Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите

Пациентите могат да изпитват повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможността за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Другите съобщени влечения включват: повишени сексуални желания, компулсивно пазаруване, неконтролируемо или компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Важно е лекарите, предписващи лекарството, да разпитват пациентите или техните болногледачи специално за развитието на ново или повишено влечение към хазарт, сексуални желания, компулсивно пазаруване, неконтролируемо или компулсивно преяждане, или други влечения по време на лечението с арипипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на разстройства в контрола на импулсите могат да са свързани с основното заболяване; въпреки това в някои случаи се съобщава за прекратяване на влеченията при намаляване на дозата или спиране на приема на лекарствения продукт. Разстройствата в контрола на импулсите могат да навредят на пациента и други хора, ако не бъдат разпознати. Обмислете намаляване на дозата или спиране на лекарството, ако пациентът развие подобни влечения, докато приема арипипразол (вж. точка 4.8).

### Лактоза

ABILIFY таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### Пациенти със съпътстващ синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD)

Въпреки че биполярното афективно разстройство тип I и ADHD много често са съпътстващи заболявания, са налични много ограничени данни за безопасност при едновременното приложение на арипипразол и стимуланти. Поради тази причина тези лекарства трябва да се прилагат с особено внимание, когато са в комбинация.

## Падания

Арипипразол може да причини сънливост, постурална хипотония, моторна и сензорна нестабилност, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, когато се лекуват пациенти с по-висок риск, и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (напр. пациенти в старческа възраст или изтощени пациенти; вж. точка 4.2).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Поради своя  $\alpha_1$ -адренергичен рецепторен антагонизъм арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти.

Поради основния ефект на арипипразол върху централната нервна система (ЦНС) е необходимо повишено внимание при прилагане на арипипразол в комбинация с алкохол или други лекарства, действащи върху ЦНС, с потенциална възможност за поява на нежелани лекарствени реакции, като седирание (вж. точка 4.8).

Трябва да се внимава много, ако арипипразол се прилага едновременно с лекарствени продукти, причиняващи удължаване на QT или електролитен дисбаланс.

#### Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху арипипразол

Инхибиторите на стомашната киселинност,  $H_2$ -антагонистът фамотидин, намалява скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект няма клинична значимост. Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимните системи CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Ето защо при пушачи не се налага промяна на дозата.

#### *Хинидин и други CYP2D6 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци силният инхибитор на CYP2D6 (хинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107 %, докато стойността на  $C_{max}$  остава непроменена. AUC и  $C_{max}$  на дехидро арипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32 % и 47 %. При едновременното приложение на арипипразол с хинидин дозата на арипипразол трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

#### *Кетоконазол и други CYP3A4 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци силният инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и  $C_{max}$  на арипипразол съответно с 63 % и 37 %. AUC и  $C_{max}$  на дехидро-арипипразол се повишават съответно със 77 % и 43 %. При CYP2D6 бавни метаболитатори едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол в сравнение с тези при CYP2D6 бързи метаболитатори. При едновременно приложение на кетоконазол или други силни инхибитори на CYP3A4 и арипипразол трябва да се направи оценка на съотношението полза/риск за пациента. При едновременна употреба на кетоконазол и арипипразол дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото намаляване на дозата (вж. точка 4.2). При преустановяване приема на CYP2D6 или CYP3A4 инхибитор дозата на арипипразол трябва да се повиши до тази, прилагана преди започване на комбинираното лечение. Когато слаби инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем) или CYP2D6 (напр. есциталопрам) се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на плазмените концентрации на арипипразол.

#### *Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори*

След едновременно прилагане на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4, и перорален

арипипразол на пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, измерените геометрични средни на  $C_{max}$  и AUC на арипипразол са били по-ниски със съответно 68 % и 73 % спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол (30 mg). Подобно на това, геометричните средни на  $C_{max}$  и AUC на дехидро- арипипразол след едновременно приложение с карбамазепин са били по-ниски съответно с 69 % и 71 % спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол. При едновременната употреба на арипипразол и карбамазепин дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при съпътстващата употреба на арипипразол и други индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, невирапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. При преустановяване на приема на силните CYP3A4 индуктори дозата на арипипразол трябва да се редуцира до препоръчителната доза.

#### *Валпроат и литий*

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол и поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато валпроат или литий се употребяват с арипипразол.

#### Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания дози от 10 mg/ден до 30 mg/ден арипипразол не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Освен това арипипразол и дехидро-арипипразол не са показали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медириания метаболизъм *in vitro*. Ето защо не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медирирани от тези ензими.

При едновременното приложение на арипипразол с валпроат, литий или ламотригин не са наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий или ламотригин.

#### *Серотонинов синдром*

Съобщават се случаи на серотонинов синдром при пациенти, приемащи арипипразол, като възможните признаци и симптоми, свързани с това състояние, могат да се появяват особено при съпътстваща употреба на серотонинергични лекарствени продукти, като например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин-норадреналин (SSRI/SNRI) или такива, за които е известно, че повишават концентрациите на арипипразол (вж. точка 4.8).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Не са провеждани съответни контролирани проучвания с арипипразол при бременни жени. Докладвани са конгенитални аномалии, обаче не може да се установи причинно-следствена връзка с арипипразол. Проучванията при животни не изключват възможността за поява на токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат съветвани да осведомят лекуващия лекар в случай на поява на бременност или ако планират такава по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчните данни за безопасност при хора и резултатите, получени от репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза ясно оправдава потенциалния риск за плода.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония,

хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точка 4.8).

### Кърмене

Метаболитите на арипипразол се екскретират в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/преустанови терапия с арипипразол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

### Фертилитет

Арипипразол не уврежда фертилитета въз основа на данни от проучвания за репродуктивна токсичност.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Арипипразол повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини в резултат на потенциалните ефекти върху нервната система и зрението като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение, диплопия (вж. точка 4.8).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в плацебо контролирани проучвания са акатизия и гадене, появяващи се при над 3 % от пациентите, лекувани с перорален арипипразол.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с арипипразол, са изброени в таблица по-долу. Таблицата се основава на нежелани събития, докладвани по време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба.

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, не може да бъде определена, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Следователно честотата на тези нежелани събития се определя като „с неизвестна честота“.

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, алергичен пруритус или уртикария)

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		Хиперпролактинемия Понижен пролактин в кръвта	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия
<b>Психични нарушения</b>	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Хазартна зависимост Разстройство в контрола на импулсите Преяждане Компулсивно пазаруване Пориомания Агресия Възбуда Нервност
<b>Нарушения на нервната система</b>	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal„ Серотонинов синдром Нарушение на говора
<b>Нарушения на очите</b>	Замъглено зрение	Диплопия Фотофобия	Окулогирична криза
<b>Сърдечни нарушения</b>		Тахикардия	Внезапна смърт, необяснима Torsades de pointes Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
<b>Съдови нарушения</b>		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане		Панкреатит Дисфагия Диария Кореман дискомфорт Стомашен дискомфорт
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция Хиперхидроза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Инконтиненция на урина Задържане на урина
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			Синдром на отнемане при новородени (вж. точка 4.6)
<b>Нарушения на репродуктивната система и гърдите</b>			Приапизъм
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Умора		Нарушения в терморегулацията (например хипотермия, пирексия) Болка в гърдите Периферен оток
<b>Изследвания</b>			Намаляване на теглото Увеличаване на теглото Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена алкална фосфатаза Удължен QT интервал Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флуктуация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Възрастни

##### *Екстрапирамидни симптоми (EPS)*

*Шизофрения:* в дългосрочно, 52-седмично контролирано проучване при пациенти на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия, в сравнение с пациентите, лекувани с

халоперидол (57,3 %). В дългосрочно, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 19 % и съответно 13,1 % при пациентите от групата на плацебо. В друго дългосрочно 26-седмично контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 14,8 % и съответно 15,1 % при пациентите на лечение с оланзапин.

*Манийни епизоди на биполярно афективно разстройство тип I:* в 12-седмично контролирано проучване честотата на EPS е била 23,5 % при пациентите на лечение с арипипразол и 53,3 % при пациентите на лечение с халоперидол. В друго 12-седмично проучване честотата на EPS е била 26,6 % при пациентите на лечение с арипипразол и 17,6 % при пациентите на лечение с литий. В дългосрочната, 26-седмична поддържаща фаза на плацебо контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 18,2 % и 15,7 % при пациентите от групата на плацебо.

#### *Акатизия*

В плацебо контролирани проучвания честотата на акатизия при пациенти с биполярно разстройство е била 12,1 % при лекуваните с арипипразол и 3,2 % при групата на плацебо. При пациентите с шизифрения честотата на акатизия е била 6,2 % при лекуваните с арипипразол и 3,0 % при групата на плацебо.

#### *Дистония*

Реакция, свързана с лекарствения клас: симптомите на дистония, удължени абнормни контракции на мускулни групи, могат да се появят при чувствителни индивиди по време на първите няколко дни на лечение. Симптомите на дистония включват спазъм на вратните мускули, понякога прогресиращ до стягане в гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да се появят и при ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежки при по-мощните и при прилаганите в по-високи дози антипсихотици от първо поколение. Повишен риск от остра дистония се наблюдава при мъжете и при по-младите възрастови групи.

#### *Пролактин*

В клинични проучвания за одобрените показания и в постмаркетинговия период при използване на арипипразол се наблюдава както увеличение, така и намаление на серумния пролактин в сравнение с изходното ниво (точка 5.1).

#### *Лабораторни параметри*

При сравнението на арипипразол и плацебо по отношение на броя пациенти, при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните параметри (вж. точка 5.1.), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно, е наблюдавано при 3,5 % от пациентите на лечение с арипипразол в сравнение 2,0 % от пациентите на плацебо.

#### *Педиатрична популация*

##### *Шизофрения при юноши на и над 15 години*

В краткосрочно клинично плацебо-контролирано проучване на 302 юноши (от 13 до 17 години) с шизофрения честотата и видът на нежеланите лекарствени реакции са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти, с изключение на следните нежелани събития, които са наблюдавани по-често при юноши, приемащи перорално арипипразол (и по-често в сравнение с плацебо):

Сомнолентност/седация и екстрапирамидни нарушения са докладвани много често ( $\geq 1/10$ ), ксеростомия (сухота в устата), повишен апетит и ортостатична хипотония са докладвани често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Профилът на безопасност в 26-седмично, отворено разширено проучване е подобен на профила на безопасност на краткосрочно, плацебо-контролирано проучване. Профилът на безопасност на дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване е също сходен, с изключение на следните реакции, които се съобщават по-често, отколкото при педиатрични пациенти, приемащи плацебо: често се съобщава за намаляване на теглото,

повишаване на инсулина в кръвта, аритмия и левкопения ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

В обобщена юношеска популация с шизофрения (от 13 до 17 години) с експозиция до 2 години случаите на ниски серумни нива на пролактин при юноши от женски пол ( $< 3$  ng/ml) и от мъжки пол ( $< 2$  ng/ml) са били съответно 29,5 % и 48,3 %. В младежката (от 13 до 17 години) популация с шизофрения с експозиция на арипипразол от 5 mg до 30 mg в продължение на до 72 месеца случаите на ниски серумни нива на пролактин при жените ( $< 3$  ng/ml) и мъжете ( $< 2$  ng/ml) бяха съответно 25,6 % и 45,0 %.

В две дългосрочни проучвания при юноши (от 13 до 17 години) с шизофрения и пациенти с биполарно разстройство, лекувани с арипипразол, честотата на ниски серумни нива на пролактин при жени ( $< 3$  ng/ml) и мъже ( $< 2$  ng/ml) е съответно 37,0 % и 59,4 %.

*Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години*  
Честотата и типът на нежеланите лекарствени реакции при юноши с биполарно афективно разстройство тип I са подобни на тези при възрастни, с изключение на следните: много чести ( $\geq 1/10$ ) сомнолентност (23,0 %), екстрапирамидно нарушение (18,4 %), акатизия (16,0 %) и отпадналост (11,8 %); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) болка в горната абдоминална област, увеличение на сърдечната честота, увеличаване на теглото, повишен апетит, мускулно потръпване и дискинезия.

Следните нежелани лекарствени реакции са имали вероятен дозозависим характер: екстрапирамидно нарушение (със следната честота: 10 mg, 9,1 %; 30 mg, 28,8 %; плацебо, 1,7 %) и акатизия (със следната честота: 10 mg, 12,1 %; 30 mg, 20,3 %; плацебо, 1,7 %).

Средните промени в телесното тегло при юноши с биполарно афективно разстройство тип I на 12-та и 30-та седмица за арипипразол са 2,4 kg и 5,8 kg и при плацебо съответно 0,2 kg и 2,3 kg.

В педиатричната популация сомнолентност и отпадналост са наблюдавани по-често при пациенти с биполарно разстройство, отколкото при пациенти с шизофрения.

В педиатричната биполарна популация (от 10 до 17 години) при експозиция до 30 седмици честотата на ниски нива на пролактин в серума при индивиди от женски пол ( $< 3$  ng/ml) и индивиди от мъжки пол ( $< 2$  ng/ml) е била съответно 28,0 % и 53,3 %.

*Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите*

Възможна е поява на хазартна зависимост, хиперсексуалност, компулсивно пазаруване и неконтролируемо или компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

### Признаци и симптоми

В клинични проучвания и от пост-маркетингов опит е установено, че случайното или умишлено остро предозиране само с арипипразол при възрастни пациенти, за които е съобщено, че са приели приблизително дози до 1 260 mg, не е довело до фатални последици.

Наблюдаваните симптоми и признаци с потенциално клинично значение включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. Освен това има съобщения за инцидентно предозиране само с арипипразол (достигащо до 195 mg) при

деца без фатални последици. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка включват безсъние, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

### Лечение при предозиране

Лечението при предозиране трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и назначаването на симптоматично лечение. Трябва да се има предвид вероятността от употребата на няколко лекарствени средства. Ето защо е необходим незабавен контрол на сърдечносъдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване и наблюдение на пациента до неговото пълно възстановяване.

Активен въглен (50 g), приложен до 1 час след приема на арипипразол, намалява  $C_{max}$  на арипипразол с около 41 % и AUC с около 51 %, което предполага възможност за лечение на предозирането с активен въглен.

### Хемодиализа

Въпреки че няма данни относно ефекта на хемодиализата при лечение на предозирането с арипипразол, не се очаква хемодиализата да се окаже полезна в този случай, тъй като арипипразол се свързва във висока степен с плазмените протеини.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX12

#### Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполарно афективно разстройство тип I се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите  $D_2$  и серотониновите  $5-HT_{1A}$  рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите  $5-HT_{2A}$  рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите  $D_2$  и  $D_3$ , серотониновите  $5-HT_{1A}$  и  $5-HT_{2A}$  рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите  $D_4$ , серотониновите  $5-HT_{2C}$  и  $5-HT_7$ , алфа1-адренергичните и  $H_1$  хистаминовите рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно захващане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол.

Дози арипипразол от 0,5 mg до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозозависимо намаляване на свързването с  $^{11}C$ -раклоприд, специфичен  $D_2/D_3$  рецепторен лиганд, в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Възрастни

##### *Шизофрения*

В три краткотрайни (от 4 до 6 седмици), плацебо-контролирани проучвания, включващи 1 228 възрастни пациента с шизофрения, проявяваща се с позитивни и негативни симптоми,

арипипразол е показал статистически значимо по-голямо подобрене на психичните симптоми в сравнение с плацебо.

Арипипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрене при дългосрочно лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При проучване, контролирано с халоперидол, броят на пациентите, при които отговорът спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52-седмици, е сходен при двете групи (арипипразол 77 % и халоперидол 73 %). По отношение на броя пациенти, завършили проучването, при групата на арипипразол той е значително по-голям (43 %) в сравнение с халоперидол (30 %). Резултатите от скалите, използвани за проследяване на вторичните критерии, включително PANSS и скалата на Монтгомъри-Асберг за оценка на депресия (MADRS) показват значително подобрене спрямо халоперидол.

В 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизирани пациенти с хронична шизофрения арипипразол е показал значително по-голямо редуциране на честотата на пристъпите: 34 % при групата на арипипразол и 57 % при плацебо.

#### *Увеличаване на теглото*

В клинични проучвания арипипразол не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойно-сляпо, мулти-национално, сравнително проучване с оланзапин при 314 възрастни пациента с шизофрения, в което увеличението на теглото е първична крайна точка, значително по-малко пациенти са имали най-малко 7 % увеличение на теглото спрямо изходните стойности (например увеличение на теглото с най-малко 5,6 kg при средно изходно тегло ~80,5 kg) при групата на арипипразол (n = 18 или 13 % от оценените пациенти), в сравнение с оланзапин (n = 45 или 33 % от оценените пациенти).

#### *Липидни параметри*

При обобщен анализ на липидните параметри от плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни няма данни, че арипипразол причинява клинично значими промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, липопротеините с висока плътност (HDL) и липопротеините с ниска плътност (LDL).

#### *Пролактин*

Нивата на пролактин са оценявани във всички проучвания за всички дози арипипразол (n = 28,242). Случаите на хиперпролактинемия или увеличаване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол (0,3 %), са равни на тези при плацебо (0,2 %). При пациенти, които приемат арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 42 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 34 дни.

Случаите на хипопрولاктинемия или намаляване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол, са 0,4 % в сравнение с 0,02 % при пациенти, лекувани с плацебо. При пациенти, получаващи арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 30 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 194 дни.

#### *Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I*

В две 3-седмични, плацебо контролирани изпитвания на монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на маниийните симптоми за 3 седмици. Тези изпитвания са включвали пациенти със или без психотични симптоми и със или без бързо циклично протичане.

В едно 3-седмично, плацебо контролирано проучване на монотерапия с фиксирана доза при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I арипипразол не е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо.

В две 12-седмични, контролирани с плацебо и активно вещество изпитвания на монотерапия при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I, със или

без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект, сравним с литий или халоперидол, на 12-та седмица. Арипипразол е показал и достигане на симптоматична ремисия на манията на 12-та седмица при част от пациентите, сравнима с тази при литий и халоперидол.

В едно 6-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, които частично не се повлияват от монотерапия с литий или валпроат при терапевтични серумни нива за 2 седмици, добавянето на арипипразол като адювантно лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на манийните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

В едно 26-седмично, плацебо контролирано проучване със 74-седмично продължение при манийни пациенти, постигнали ремисия с арипипразол по време на стабилизационната фаза преди рандомизация, арипипразол е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на биполарни рецидиви, предимно за предотвратяване на мания, но не е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на рецивите на депресия.

В едно 52-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти с биполарно афективно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, които са достигнали стабилна ремисия (скала на Young за оценка на мания [YMRS] и MADRS с общ скор  $\leq 12$ ) на арипипразол (от 10 mg/ден до 30 mg/ден), добавен към литий или валпроат за 12 последователни седмици, добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо с 46 % понижен риск при превенция на биполарен рецидив (коефициент на риск 0,54) и 65 % понижен риск при превенция на рецидив на мания (коефициент на риск 0,35) спрямо добавеното плацебо, но не е показал превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо в измерителя на вторичния резултат, оценките по скалата „Глобално клинично впечатление – биполарна версия (CGI-BP) за тежест на заболяването (SOI; мания). В това проучване избраните от изследователите пациенти са били на отворена монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизиращи за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението. Стабилизиращите пациенти след това са били рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнозаслепени арипипразол или плацебо. Четири подгрупи със стабилизатори на настроението са били оценени в рандомизираната фаза: арипипразол + литий; арипипразол + валпроат; плацебо + литий; плацебо + валпроат. Степените по Kaplan-Meier за рецидив на епизод на настроението за рамото с допълнителна терапия са били съответно 16 % за арипипразол + литий и 18 % за арипипразол + валпроат, сравнени с 45 % за плацебо + литий и 19 % за плацебо + валпроат.

### Педиатрична популация

#### *Шизофрения при юноши*

В 6-седмично, плацебо контролирано клинично проучване, включващо 302 юноши с шизофрения (от 13 до 17 години), с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се свързва със статистически значимо подобрене на психотичните симптоми в сравнение с плацебо. В субанализ на популация на юноши на възраст между 15 и 17 години, представляващи 74 % от цялата изследвана популация, поддържане на ефекта се наблюдава в продължение на 26 седмично, отворено, разширено проучване.

В едно 60- до 89-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при юноши (n = 146; възраст от 13 до 17 години) с шизофрения има статистически значима разлика в честотата на рецидив на психотични симптоми между групата на арипипразол (19,39 %) и тази на плацебо (37,50 %). Точковата оценка на коефициента на риск (HR) е 0,461 (95 % доверителен интервал, от 0,242 до 0,879) в цялата популация. В анализа на подгрупата точковата оценка на HR е 0,495 за пациентите на възраст от 13 до 14 години в сравнение с 0,454 за пациентите на възраст от 15 до 17 години. Въпреки това оценката на HR за по-младата

възрастова (от 13 до 14 години) група не е точна, отразявайки по-малкия брой пациенти в тази група (арипипразол, n = 29; плацебо, n = 12), и доверителният интервал за тази оценка (вариращ от 0,151 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ият доверителен интервал за HR в по-възрастната подгрупа (арипипразол, n = 69; плацебо, n = 36) е от 0,242 до 0,879 и следователно може да се направи извод за ефект от лечението при по-възрастните пациенти.

#### *Манийни епизоди при деца и юноши с биполарно афективно разстройство тип I*

Арипипразол е изследван в 30 седмично, плацебо контролирано клинично проучване, включващо 296 деца и юноши (от 10 до 17 години), които са покривали критериите на Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание (DSM-IV) за биполарно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали резултат по YMRS  $\geq$  20 при изходните нива. Сред пациентите, включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD.

Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12-та седмица на общия резултат по YMRS. В последващ анализ подобрението спрямо плацебо е по-изразено при пациенти със съпътстваща диагноза ADHD в сравнение с групата без ADHD, където няма разлика спрямо плацебо. Превенцията на рецидиви не е установена.

Най-честите нежелани събития, свързани с лечението, при пациенти, приемащи 30 mg, са екстрапирамидно нарушение (28,3 %), сомнолентност (27,3 %), главоболие (23,2 %) и гадене (14,1 %). Средното увеличение на теглото за 30-седмичен период на лечение е 2,9 kg, сравнено с 0,98 kg при пациентите, приемали плацебо.

#### *Раздразнителност, свързана с аутизъм при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Арипипразол е проучван при пациенти на възраст от 6 до 17 години в две 8-седмични, плацебо-контролирани проучвания [едно с гъвкава доза (от 2 mg/ден до 15 mg/ден) и едно с фиксирана доза (5 mg/ден, 10 mg/ден или 15 mg/ден)] и едно 52-седмично отворено проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с доза 2 mg/ден, увеличена до 5 mg/ден след една седмица и увеличавана с по 5 mg/ден всяка седмица до достигане на таргетната доза. Повече от 75 % от пациентите са под 13-годишна възраст. Арипипразол е показал статистически значима по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо по подskalата за раздразнителност Aberrant Behaviour Checklist. Въпреки това клиничната значимост на тези открития все още не е установена. Профилът на безопасност включва увеличаване на теглото и промени в нивата на пролактин. Продължителността на това дългосрочно проучване за безопасност е ограничена до 52 седмици. В обобщени проучвания случаите на ниски нива на пролактин при индивиди от женски пол (< 3 ng/ml) и индивиди от мъжки пол (< 2 ng/ml) в група на пациенти, лекувани с арипипразол, е съответно 27/46 (58,7 %) и 258/298 (86,6 %). В плацебо-контролирани проучвания средното увеличение на теглото е 0,4 kg в групата на плацебо и 1,6 kg при арипипразол.

Арипипразол също е проучван в дългосрочно, поддържащо, плацебо контролирано проучване. След стабилизиране с арипипразол за 13 до 26 седмици (от 2 mg/ден до 15 mg/ден), пациентите със стабилни показатели или са останали на арипипразол, или са преминали на плацебо за още 16 седмици. Честотата на рецидивите по Kaplan-Meier на 16-тата седмица са 35 % за арипипразол и 52 % за плацебо, като коефициентът на риска от рецидив за 16 седмици (арипипразол/плацебо) е 0,57 (статистически незначителна разлика). Средното увеличение на теглото след фазата на стабилизиране с арипипразол (до 26-тата седмица) е 3,2 kg, а във втората фаза на проучването (16 седмици) се наблюдава средно увеличение от 2,2 kg за арипипразол в сравнение с 0,6 kg за плацебо. Екстрапирамидни симптоми са съобщавани главно по време на стабилизиращата фаза при 17 % от пациентите, като с тремор са 6,5 %.

#### *Тикове, свързани със синдрома на Tourette при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Ефикасността на арипипразол е проучена при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 99, плацебо: n = 44) в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-

контролирано, 8-седмично проучване, използващо планова група за лечение с фиксирана доза въз основа на теглото и дозов диапазон от 5 mg/ден до 20 mg/ден при начална доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и показват средна оценка 30 по показателите за обща оценка на тиковите по Йейлската скала за обща тежест на тиковите (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS) при началното ниво. Арипипразол показва подобрене от 13,35 на показателите по скалата TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 8 за групата на ниска доза (5 mg или 10 mg) и 16,94 за групата на висока доза (10 mg или 20 mg) в сравнение с подобрене от 7,09 при групата на плацебо.

Ефикасността на арипипразол при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 32, плацебо: n = 29) е оценена също при гъвкав дозов диапазон от 2 mg/ден до 20 mg/ден и начална доза от 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в Южна Корея. Пациентите са на възраст от 6 до 18 години и показват средна оценка 29 по TTS-YGTSS при началното ниво. Групата на арипипразол показва подобрене от 14,97 по TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 10 в сравнение с подобрене от 9,62 в групата на плацебо.

И в двете краткосрочни изпитвания клиничната значимост на получените данни за ефикасността не е установена, вземайки предвид степента на лечебния ефект в сравнение с големия плацебо ефект и неясните ефекти относно психо-социалното функциониране. Липсват дългосрочни данни по отношение на ефикасността и безопасността на арипипразол при това променливо разстройство.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ABILIFY в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполярно афективно разстройство тип I (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Арипипразол се абсорбира добре, като пикови плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 до 5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пре-системен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност при таблетната форма е 87 %. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

### Разпределение

Арипипразол се разпределя широко в целия организъм, като привидният обем на разпределение е 4,9 l/kg, показващ екстензивното екстраваскуларно разпределение. При терапевтични концентрации арипипразол и дехидро-арипипразол се свързват със серумните протеини, предимно с албумина, повече от 99 %.

### Биотрансформация

Арипипразол се метаболизира активно в черния дроб, чрез три биотрансформационни пътя: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. В *in vitro* проучвания ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е лекарствен продукт, наполовина разпределящ се предимно в системната циркулация. При стационарно състояние дехидро-арипипразол, който е активен метаболит, представлява около 40 % от AUC на арипипразол в плазмата.

### Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързи

метаболизатори на CYP2D6 и около 146 часа при бавни метаболизатори на CYP2D6.

Общия телесен клирънс на арипипразол е 0,7 ml/min/kg, като той е предимно чернодробен.

След еднократна перорална доза [<sup>14</sup>C]-маркиран арипипразол, около 27 % от приетата радиоактивност се открива в урината, а около 60 % в изпражненията. По-малко от 1 % от непроменения арипипразол се екскретира с урината, около 18 % се откриват в изпражненията в непроменен вид.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години е подобна на тази при възрастни пациенти след коригиране на разликата в телесното тегло.

#### Фармакокинетика при специални групи пациенти

##### *Старческа възраст*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави възрастни доброволци и по-млади индивиди, както и някакви забележими ефекти на възрастта при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

##### *Пол*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени, както и някакви забележими ефекти на пола при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

##### *Тютюнопушене*

Популационната фармакокинетична оценка не е установила клинично значими ефекти при пушене във фармакокинетиката на арипипразол.

##### *Раса*

Популационната фармакокинетична оценка не показва доказателства за свързани с расата различия във фармакокинетиката на арипипразол.

##### *Бъбречно увреждане*

Установено е, че фармакокинетичните свойства на арипипразол и дехидро-арипипразол при пациенти с тежко бъбречно заболяване са сходни с тези при млади здрави индивиди.

##### *Чернодробно увреждане*

В проучване с еднократна доза при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (класове А, В и С по Child-Pugh) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но в проучването са били включени само 3 пациента с клас С чернодробна цироза, което е недостатъчно за правенето на заключение относно техния метаболитен капацитет.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за безопасност не са показали някакъв специфичен отрицателен ефект при хора на базата на конвенционални проучвания върху фармакологията на безопасността, токсичността при многократното приложение, генотоксичността, канцерогенността и репродуктивната токсичност и токсичността на развитието.

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при хора, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: дозозависима адренкортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба

на паренхимни клетки) при плъхове при 104-седмично приложение на дози от 20 mg/kg/ден до 60 mg/kg/ден (от 3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора) и повишаване честотата на адренокортикалните карциноми и комбинираните адренокортикални аденоми/карциноми при женски плъхове при доза 60 mg/kg/ден (10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчителната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксилираните метаболити на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 mg/kg/ден до 125 mg/kg/ден (от 1 до 3 пъти спрямо средната стационарна AUC на максималната препоръчителна клинична доза или от 16 до 81 пъти максималната препоръчителна доза при хора на база mg/m<sup>2</sup>). Освен това концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg на ден не са повече от 6 % от концентрациите, установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване, и са под техните граници (6 %) на *in vitro* разтворимост.

При млади плъхове и кучета токсичността на арипипразол при проучвания с многократно прилагане е сравнима с токсичността при възрастни животни, като не са наблюдавани невротоксичност или нежелани ефекти, засягащи растежа.

Въз основа на резултатите от пълните стандартни тестове за генотоксичност е установено, че арипипразол не е генотоксичен. При проучвания върху репродуктивната токсичност е установено, че арипипразол не уврежда фертилитета. Късна токсичност, включително дозозависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект, е наблюдавана при плъхове при дози, водещи до субтерапевтични концентрации (въз основа на AUC), и при зайци при дози, водещи до концентрации 3 и 11 пъти спрямо средната AUC при достигане на стационарно състояние, при максималната препоръчителна доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези, провокиращи късна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Микрокристална целулоза  
Хидроксипропилцелулоза  
Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка

##### ABILIFY 5 mg таблетки

Индигокармин алуминиев лак (E 132)

##### ABILIFY 10 mg таблетки

Червен железен оксид (E 172)

##### ABILIFY 15 mg таблетки

Жълт железен оксид (E1 72)

##### ABILIFY 30 mg таблетки

Червен железен оксид (E 172)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиеви перфорирани еднодозови блистери в картонени кутии по 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

### ABILIFY 5 mg таблетки

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

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

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

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

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

### ABILIFY 10 mg таблетки

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

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

EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 1 таблетка)

### ABILIFY 15 mg таблетки

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 1 таблетка)

**ABILIFY 30 mg таблетки**

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 таблетка)

EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 1 таблетка)

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 юни 2004 г.

Дата на последно подновяване: 04 юни 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

ABILIFY 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 10 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие

2 mg аспартам (E 951) и 0,075 mg лактоза в една таблетка, диспергираща се в устата

ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 15 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие

3 mg аспартам (E 951) и 0,1125 mg лактоза в една таблетка, диспергираща се в устата

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 30 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие

6 mg аспартам (E 951) и 0,225 mg лактоза в една таблетка, диспергираща се в устата

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка, диспергираща се в устата

ABILIFY 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Таблетките са розови с кръгла форма, с надпис "A" над "640" от едната страна и "10" от другата.

ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Таблетките са жълти с кръгла форма, с надпис "A" над "641" от едната страна и "15" от другата.

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Таблетките са розови с кръгла форма, с надпис "A" над "643" от едната страна и "30" от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

ABILIFY е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на и над 15 години.

ABILIFY е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I и за предотвратяване на нови манийни епизоди при възрастни, които страдат предимно от манийни епизоди, и чиито манийни епизоди се повлияват от лечение с арипипразол (вж. точка 5.1)

ABILIFY е показан за лечение до 12 седмици на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

## Дозировка

### Възрастни

*Шизофрения:* препоръчителната начална доза ABILIFY е 10 mg/ден или 15 mg/ден, с поддържаща доза 15 mg/ден, приета веднъж дневно, независимо от храненето. ABILIFY е ефективен при доза, варираща от 10 mg/ден до 30 mg/ден. Не е наблюдавана повишена ефективност при дози, по-високи от препоръчителната дневна доза от 15 mg, въпреки че при отделни пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

*Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I:* препоръчителната начална доза ABILIFY е 15 mg, приложена веднъж дневно, независимо от храненето, като монотерапия или комбинирана терапия (вж. точка 5.1). При някои пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

*Преодотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I:* за предотвратяване на нови манийни епизоди при пациенти, приемали арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, лечението продължава със същата доза. Промени в дневната дозировка, включително намаляване на дозата, трябва да се обмислят в зависимост от клиничното състояние.

### Педиатрична популация

*Шизофрения при юноши на и над 15 години:* препоръчителната доза на ABILIFY е 10 mg/ден, приложена веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението започва с доза от 2 mg (с ABILIFY перорален разтвор 1 mg/ml) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. При необходимост, последващо увеличение на дозите трябва да се направи със стъпки от 5 mg, без да се надвишава максималната дневна доза от 30 mg (вж. точка 5.1). ABILIFY е ефикасен при дози от 10 mg/ден до 30 mg/ден. Не е наблюдавана увеличена ефикасност при дневни дози, по-високи от 10 mg, въпреки че някои пациенти може да се повлияят благоприятно от по-високите дози. ABILIFY не се препоръчва за пациенти с шизофрения на възраст под 15 години поради недостатъчни данни за ефикасност и безопасност (вж. точки 4.8 и 5.1).

*Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години:* препоръчителната доза ABILIFY е 10 mg/ден, приета веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението трябва да започне с 2 mg (използва се ABILIFY перорален разтвор 1 mg/ml) за 2 дни, титрира се до 5 mg за още 2 дни, за да се достигне препоръчителната дневна доза от 10 mg. Продължителността на лечението трябва да е минималната, необходима за контрол на симптомите, без да надвишава 12 седмици. Не се наблюдава повишаване на ефикасността при дози, по-високи от 10 mg дневно, а дневна доза от 30 mg се свързва със съществено по-висока честота на значителни нежелани лекарствени реакции, включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на теллото (вж. точка 4.8). По тази причина дози, по-високи от 10 mg/ден, трябва да се прилагат само в изключителни случаи и при стриктно клинично наблюдение (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Съществува повишен риск от нежелани лекарствени реакции, свързани с арипипразол, за по-младите пациенти. По тази причина ABILIFY не трябва да се използва при пациенти под 13 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

*Раздразнителност, свързана с аутизъм:* безопасността и ефикасността на ABILIFY при деца и юноши на възраст до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

*Тикове, свързани със синдрома на Tourette:* безопасността и ефикасността на ABILIFY при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

## Специални популации

### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При тези пациенти е необходимо повишено внимание при определяне на дозата. Въпреки това при пациенти с тежко чернодробно увреждане максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

### *Пациенти в старческа възраст*

Не е установена безопасността и ефикасността на ABILIFY за лечение на шизофрения или манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при пациенти на и над 65 годишна възраст. В резултат на по-голямата чувствителност на тази популация, започването на лечение с по-ниски дози трябва да се има предвид в случаите, когато това е клинично оправдано (вж. точка 4.4).

### *Пол*

Не е необходимо промяна на дозата при пациентите от женски пол в сравнение с тези от мъжки (вж. точка 5.2).

### *Пушене*

Имайки предвид метаболитния път на арипипразол, не се налага промяна на дозата при пушачи (вж. точка 4.5).

### *Адаптиране на дозата поради взаимодействия*

В случай на едновременна употреба на арипипразол със силни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 дозата на арипипразол трябва да се намали. При спиране на лечението с инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 (изваждането им от комбинираното лечение) дозата на арипипразол трябва да се повиши (вж. точка 4.5).

При едновременното приложение на арипипразол със силни индуктори на CYP3A4 дозата на арипипразол трябва да се повиши. При спиране на лечението с индуктори на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение) дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчителна доза (вж. точка 4.5).

## Начин на приложение

ABILIFY е за перорално приложение.

Таблетката, диспергираща се в устата, трябва да се постави върху езика, където бързо се разтваря от слюнката. Тя може да се приема със или без течност. Таблетката, диспергираща се в устата, трудно се изважда от устата цяла. Тъй като тази таблетка е трошлива, тя трябва да се приеме веднага след отваряне на блистера. Също така таблетката може да се диспергира във вода като получената суспензия се изпива.

Таблетките, диспергиращи се в устата, или пероралният разтвор могат да се използват като алтернатива на ABILIFY таблетки при пациенти, които трудно гълтат ABILIFY таблетки (вж. точка 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотично лечение подобряването на клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици, като през този период пациентите трябва да бъдат под постоянно наблюдение.

##### Суицидност

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психическите заболявания и афективните разстройства и в някои случаи за него се съобщава скоро след започване или след смяна на лечението с антипсихотици, включително и с арипипразол (вж. точка 4.8). Лечението с антипсихотици трябва да се съпътства с внимателно наблюдение на високорисковите пациенти.

##### Сърдечносъдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечносъдово заболяване (прекаран инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване, условия, които биха довели до предразположение на пациентите към хипотония (обезводняване, хиповолемия и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или към хипертония, в това число ускорена или злокачествена. Съобщени са случаи на венозен тромбемболизъм (ВТЕ) при пациенти, приемащи антипсихотични средства. Тъй като при тези пациенти често се наблюдават придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори следва да бъдат идентифицирани преди и по време на терапията с арипипразол и да се предприемат превантивни мерки.

##### Удължаване на QT интервала

В клинични изпитвания на арипипразол честотата на QT удължаване е била сравнима с плацебо. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8).

##### Тардивна дискинезия

В клинични проучвания в продължение на една година или по-малко случаите на необходимост от лечение на появили се дискинезии по време на лечението с арипипразол не са чести. При появата на признаци и симптоми на тардивна дискинезия при пациенти на лечение с арипипразол трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). Тези симптоми може временно да се влошат или да се появят, дори след спиране на лечението.

##### Други екстрапирамидни симптоми

В клинични проучвания на арипипразол при деца са наблюдавани акатизия и паркинсонизъм. При появата на признаци и симптоми на други EPS при пациенти, приемащи арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата и внимателно клинично наблюдение.

##### Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързани с антипсихотици. В клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Съобщава се също така обаче и за повишени стойности на креатин фосфокиназа и

рабдомиолиза не непременно във връзка с NMS. Ако пациент развие признаци или симптоми, характерни за NMS, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични прояви на NMS, приемът на всички антипсихотици, включително арипипразол, трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

### Гърчове

В клинични проучвания са докладвани нечести случаи на гърчове по време на лечение с арипипразол. Ето защо арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, прекарвали в миналото епизоди на гърчове или състояния, свързани с гърчове (вж. точка 4.8).

### Възрастни пациенти с психоза, свързана с деменция

#### *Повишена смъртност*

В три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол при възрастни пациенти (n = 938, средна възраст 82,4 години, диапазон: от 56 до 99 години) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите, лекувани с арипипразол, са били изложени на по-голям риск от смъртност в сравнение с групата с плацебо. Смъртността при лекуваните с арипипразол пациенти е била 3,5 % в сравнение с 1,7 % при групата с плацебо. Макар че причините за смъртта са били различни, повечето са били свързани със сърдечносъдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

#### *Цереброваскуларни нежелани реакции*

В същите проучвания се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 години, диапазон: от 78 до 88 години). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции в сравнение с 0,6 % плацебо-лекувани пациенти. Разликата не е статистически значима. В едно клинично проучване с фиксирана доза обаче се съобщава за значима връзка между дозата и отговора и цереброваскуларните нежелани реакции при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на пациенти с психоза, свързана с деменция.

### Хипергликемия и захарен диабет

Има съобщения за хипергликемия, в някои случаи прекомерна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома, или смърт при пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително арипипразол. Рисковите фактори, които могат да доведат пациентите до тежки усложнения, включват затлъстяване и предишни заболявания от диабет в семейството. В клинични проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет), или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни рискови данни за свързани с хипергликемията нежелани реакции при пациентите, лекувани с арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и арипипразол, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се контролира поради опасност от влошаване на глюкозния контрол (вж. точка 4.8).

### Свръхчувствителност

При арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

## Увеличаване на теглото

Увеличаване на теглото се наблюдава често при болни от шизофрения и биполарна мания поради съпътстващи заболявания, използване на антипсихотици, за които се знае, че водят до увеличено тегло, нездравословен начин на живот, като може да се стигне до тежки усложнения. За увеличаване на теглото се съобщава в пост-маркетинговия период при пациенти, на които е предписан арипипразол. Ако има такива случаи, те са обикновено при пациенти със значителни рискови фактори, например предишно заболяване от диабет, нарушения на щитовидната жлеза или аденом на хипофизата. В клинични изпитвания няма данни, че арипипразол предизвиква клинично значимо увеличаване на теглото при възрастни (вж. точка 5.1). В клинични проучвания при юноши с биполарна мания арипипразол се свързва с увеличаване на тегло след 4-седмично лечение. Юноши с биполарна мания трябва да се проследяват за увеличаване на теглото. Ако се наблюдава клинично значимо увеличение на теглото, трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. точка 4.8).

## Дисфагия

Езофагеален дисмотилитет и аспириране са свързани с употребата на антипсихотици, включително арипипразол. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск от аспириционна пневмония.

## Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите

Пациентите могат да изпитват повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможността за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Другите съобщени влечения включват: повишени сексуални желания, компулсивно пазаруване, неконтролируемо или компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Важно е лекарите, предписващи лекарството, да разпитват пациентите или техните болногледачи специално за развитието на ново или повишено влечение към хазарт, сексуални желания, компулсивно пазаруване, неконтролируемо или компулсивно преяждане, или други влечения по време на лечението с арипипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на разстройства в контрола на импулсите могат да са свързани с основното заболяване; въпреки това в някои случаи се съобщава за прекратяване на влеченията при намаляване на дозата или спиране на приема на лекарствения продукт. Разстройствата в контрола на импулсите могат да навредят на пациента и други хора, ако не бъдат разпознати. Обмислете намаляване на дозата или спиране на лекарството, ако пациентът развие подобни влечения, докато приема арипипразол (вж. точка 4.8).

## Аспартам

АВІLІFУтаблетки, диспергиращи се в устата, съдържат аспартам. Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да е вреден за хора с фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организъмът не може да го отделя правилно.

## Лактоза

АВІLІFУтаблетки, диспергиращи се в устата, съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## Натрий

АВІLІFУтаблетки, диспергиращи се в устата, съдържат натрий. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## Пациенти със съпътстващ синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD)

Въпреки че биполярното афективно разстройство тип I и ADHD често са съпътстващи състояния, са налични много ограничени данни за безопасност при едновременното приложение на арипипразол и стимуланти. Поради тази причина тези лекарства трябва да се прилагат с особено внимание, когато са в комбинация.

## Падания

Арипипразол може да причини сънливост, постурална хипотония, моторна и сензорна нестабилност, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, когато се лекуват пациенти с по-висок риск, и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (напр. пациенти в старческа възраст или изтощени пациенти; вж. точка 4.2).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Поради своя  $\alpha_1$ -адренергичен рецепторен антагонизъм арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти.

Поради основния ефект на арипипразол върху централната нервна система (ЦНС) е необходимо повишено внимание при прилагане на арипипразол в комбинация с алкохол или други лекарства, действащи върху ЦНС, с потенциална възможност за поява на нежелани лекарствени реакции, като седирание (вж. точка 4.8).

Трябва да се внимава много, ако арипипразол се прилага едновременно с лекарствени продукти, причиняващи удължаване на QT или електролитен дисбаланс.

## Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху арипипразол

Инхибиторите на стомашната киселинност,  $H_2$ -антагонистът фамотидин, намалява скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект няма клинична значимост. Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимните системи CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Ето защо при пушачи не се налага промяна на дозата.

### *Хинидин и други CYP2D6 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци силният инхибитор на CYP2D6 (хинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107 %, докато стойността на  $C_{max}$  остава непроменена. AUC и  $C_{max}$  на дехидро арипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32 % и 47 %. При едновременното приложение на арипипразол с хинидин дозата на арипипразол трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

### *Кетоконазол и други CYP3A4 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци силният инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и  $C_{max}$  на арипипразол съответно с 63 % и 37 %. AUC и  $C_{max}$  на дехидро-арипипразол се повишават съответно със 77 % и 43 %. При CYP2D6 бавни метаболитизатори едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол в сравнение с тези при CYP2D6 бързи метаболитизатори. При едновременно приложение на кетоконазол или други силни инхибитори на CYP3A4 и арипипразол трябва да се направи оценка на съотношението полза/риск за пациента. При едновременна употреба на кетоконазол и арипипразол дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото намаляване на дозата (вж. точка 4.2). При преустановяване приема на CYP2D6 или CYP3A4 инхибитор дозата на арипипразол трябва да се повиши до

тази, прилагана преди започване на комбинираното лечение. Когато слаби инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем) или CYP2D6 (напр. есциталопрам) се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на плазмените концентрации на арипипразол.

#### *Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори*

След едновременно прилагане на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4, и перорален арипипразол на пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, измерените геометрични средни на  $C_{max}$  и AUC на арипипразол са били по-ниски със съответно 68 % и 73 % спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол (30 mg). Подобно на това, геометричните средни на  $C_{max}$  и AUC на дехидро- арипипразол след едновременно приложение с карбамазепин са били по-ниски съответно с 69 % и 71 % спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол. При едновременната употреба на арипипразол и карбамазепин дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при съпътстващата употреба на арипипразол и други индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, невирапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. При преустановяване на приема на силните CYP3A4 индуктори дозата на арипипразол трябва да се редуцира до препоръчителната доза.

#### *Валпроат и литий*

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол и поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато валпроат или литий се употребяват с арипипразол.

#### Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания дози от 10 mg/ден до 30 mg/ден арипипразол не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Освен това арипипразол и дехидро-арипипразол не са показали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медириания метаболизъм *in vitro*. Ето защо не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медирирани от тези ензими.

При едновременното приложение на арипипразол с валпроат, литий или ламотригин не са наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий или ламотригин.

#### *Серотонинов синдром*

Съобщават се случаи на серотонинов синдром при пациенти, приемащи арипипразол, като възможните признаци и симптоми, свързани с това състояние, могат да се появяват особено при съпътстваща употреба на серотонинергични лекарствени продукти, като например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин-норадреналин (SSRI/SNRI) или такива, за които е известно, че повишават концентрациите на арипипразол (вж. точка 4.8).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Не са провеждани съответни контролирани проучвания с арипипразол при бременни жени. Докладвани са конгенитални аномалии, обаче не може да се установи причинно-следствена връзка с арипипразол. Проучванията при животни не изключват възможността за поява на токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат съветвани да осведомят лекуващия лекар в случай на поява на бременност или ако планират такава по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчните данни за безопасност при хора и резултатите, получени от репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага

по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза ясно оправдава потенциалния риск за плода.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случай на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точка 4.8).

#### Кърмене

Метаболитите на арипипразол се екскретират в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/преустанови терапия с арипипразол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

#### Фертилитет

Арипипразол не уврежда фертилитета въз основа на данни от проучвания за репродуктивна токсичност.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Арипипразол повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини в резултат на потенциалните ефекти върху нервната система и зрението като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение, диплопия (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в плацебо контролирани проучвания са акатизия и гадене, появяващи се при над 3 % от пациентите, лекувани с перорален арипипразол.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с арипипразол, са изброени в таблица по-долу. Таблицата се основава на нежелани събития, докладвани по време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба.

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, не може да бъде определена, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Следователно честотата на тези нежелани събития се определя като „с неизвестна честота“.

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на имунната система</b>			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, алергичен пруритус или уртикария)
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		Хиперпролактинемия Понижен пролактин в кръвта	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия
<b>Психични нарушения</b>	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Хазартна зависимост Разстройство в контрола на импулсите Пряждане Компулсивно пазаруване Пориомания Агресия Възбуда Нервност
<b>Нарушения на нервната система</b>	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal,, Серотонинов синдром Нарушение на говора
<b>Нарушения на очите</b>	Замъглено зрение	Диплопия Фотофобия	Окулогирична криза
<b>Сърдечни нарушения</b>		Тахикардия	Внезапна смърт, необяснима Torsades de pointes Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
<b>Съдови нарушения</b>		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане		Панкреатит Дисфагия Диария Кореман дискомфорт Стомашен дискомфорт
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция Хиперхидроза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Инконтиненция на урина Задържане на урина
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			Синдром на отнемане при новородени (вж. точка 4.6)
<b>Нарушения на репродуктивната система и гърдите</b>			Приапизъм
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Умора		Нарушения в терморегулацията (например хипотермия, пирексия) Болка в гърдите Периферен оток
<b>Изследвания</b>			Намаляване на теглото Увеличаване на теглото Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена алкална фосфатаза Удължен QT интервал Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флукутация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

## Описание на избрани нежелани реакции

### Възрастни

#### *Екстрапирамидни симптоми (EPS)*

*Шизофрения:* в дългосрочно, 52-седмично контролирано проучване при пациенти на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия, в сравнение с пациентите, лекувани с халоперидол (57,3 %). В дългосрочно, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 19 % и съответно 13,1 % при пациентите от групата на плацебо. В друго дългосрочно 26-седмично контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 14,8 % и съответно 15,1 % при пациентите на лечение с оланзапин.

*Манийни епизоди на биполарно афективно разстройство тип I:* в 12-седмично контролирано проучване честотата на EPS е била 23,5 % при пациентите на лечение с арипипразол и 53,3 % при пациентите на лечение с халоперидол. В друго 12-седмично проучване честотата на EPS е била 26,6 % при пациентите на лечение с арипипразол и 17,6 % при пациентите на лечение с литий. В дългосрочната, 26-седмична поддържаща фаза на плацебо контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 18,2 % и 15,7 % при пациентите от групата на плацебо.

#### *Акатизия*

В плацебо контролирани проучвания честотата на акатизия при пациенти с биполарно разстройство е била 12,1 % при лекуваните с арипипразол и 3,2 % при групата на плацебо. При пациентите с шизофрения честотата на акатизия е била 6,2 % при лекуваните с арипипразол и 3,0 % при групата на плацебо.

#### *Дистония*

Реакция, свързвана с лекарствения клас: симптомите на дистония, удължени абнормни контракции на мускулни групи, могат да се появят при чувствителни индивиди по време на първите няколко дни на лечение. Симптомите на дистония включват спазъм на вратните мускули, понякога прогресиращ до стягане в гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да се появят и при ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежки при по-мощните и при прилаганите в по-високи дози антипсихотици от първо поколение. Повишен риск от остра дистония се наблюдава при мъжете и при по-младите възрастови групи.

#### *Пролактин*

В клинични проучвания за одобрените показания и в постмаркетинговия период при използване на арипипразол се наблюдава както увеличение, така и намаление на серумния пролактин в сравнение с изходното ниво (точка 5.1).

#### *Лабораторни параметри*

При сравнението на арипипразол и плацебо по отношение на броя пациенти, при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните параметри (вж. точка 5.1.), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно, е наблюдавано при 3,5 % от пациентите на лечение с арипипразол в сравнение 2,0 % от пациентите на плацебо.

### Педиатрична популация

#### *Шизофрения при юноши на и над 15 години*

В краткосрочно клинично плацебо-контролирано проучване на 302 юноши (от 13 до 17 години) с шизофрения честотата и видът на нежеланите лекарствени реакции са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти, с изключение на следните нежелани събития, които са

наблюдавани по-често при юноши, приемащи перорално арипипразол (и по-често в сравнение с плацебо):

Сомнолентност/седация и екстрапирамидни нарушения са докладвани много често ( $\geq 1/10$ ), ксеростомия (сухота в устата), повишен апетит и ортостатична хипотония са докладвани често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Профилът на безопасност в 26-седмично, отворено разширено проучване е подобен на профила на безопасност на краткосрочно, плацебо-контролирано проучване. Профилът на безопасност на дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване е също сходен, с изключение на следните реакции, които се съобщават по-често, отколкото при педиатрични пациенти, приемащи плацебо: често се съобщава за намаляване на теглото, повишаване на инсулина в кръвта, аритмия и левкопения ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

В обобщена юношеска популация с шизофрения (от 13 до 17 години) с експозиция до 2 години случаите на ниски серумни нива на пролактин при юноши от женски пол ( $< 3$  ng/ml) и от мъжки пол ( $< 2$  ng/ml) са били съответно 29,5 % и 48,3 %. В младежката (от 13 до 17 години) популация с шизофрения с експозиция на арипипразол от 5 mg до 30 mg в продължение на до 72 месеца случаите на ниски серумни нива на пролактин при жените ( $< 3$  ng/ml) и мъжете ( $< 2$  ng/ml) бяха съответно 25,6 % и 45,0 %.

В две дългосрочни проучвания при юноши (от 13 до 17 години) с шизофрения и пациенти с биполарно разстройство, лекувани с арипипразол, честотата на ниски серумни нива на пролактин при жени ( $< 3$  ng/ml) и мъже ( $< 2$  ng/ml) е съответно 37,0 % и 59,4 %.

*Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години*  
Честотата и типът на нежеланите лекарствени реакции при юноши с биполарно афективно разстройство тип I са подобни на тези при възрастни, с изключение на следните: много чести ( $\geq 1/10$ ) сомнолентност (23,0 %), екстрапирамидно нарушение (18,4 %), акатизия (16,0 %) и отпадналост (11,8 %); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) болка в горната абдоминална област, увеличение на сърдечната честота, увеличаване на теглото, повишен апетит, мускулно потръпване и дискинезия.

Следните нежелани лекарствени реакции са имали вероятен дозозависим характер: екстрапирамидно нарушение (със следната честота: 10 mg, 9,1 %; 30 mg, 28,8 %; плацебо, 1,7 %) и акатизия (със следната честота: 10 mg, 12,1 %; 30 mg, 20,3 %; плацебо, 1,7 %).

Средните промени в телесното тегло при юноши с биполарно афективно разстройство тип I на 12-та и 30-та седмица за арипипразол са 2,4 kg и 5,8 kg и при плацебо съответно 0,2 kg и 2,3 kg.

В педиатричната популация сомнолентност и отпадналост са наблюдавани по-често при пациенти с биполарно разстройство, отколкото при пациенти с шизофрения.

В педиатричната биполарна популация (от 10 до 17 години) при експозиция до 30 седмици честотата на ниски нива на пролактин в серума при индивиди от женски пол ( $< 3$  ng/ml) и индивиди от мъжки пол ( $< 2$  ng/ml) е била съответно 28,0 % и 53,3 %.

*Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите*

Възможна е поява на хазартна зависимост, хиперсексуалност, компулсивно пазаруване и неконтролируемо или компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

### Признаци и симптоми

В клинични проучвания и от пост-маркетингов опит е установено, че случайното или умишлено остро предозиране само с арипипразол при възрастни пациенти, за които е съобщено, че са приели приблизително дози до 1 260 mg, не е довело до фатални последици.

Наблюдаваните симптоми и признаци с потенциално клинично значение включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. Освен това има съобщения за инцидентно предозиране само с арипипразол (достигащо до 195 mg) при деца без фатални последици. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка включват безсъние, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

### Лечение при предозиране

Лечението при предозиране трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и назначаването на симптоматично лечение. Трябва да се има предвид вероятността от употребата на няколко лекарствени средства. Ето защо е необходим незабавен контрол на сърдечносъдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване и наблюдение на пациента до неговото пълно възстановяване.

Активен въглен (50 g), приложен до 1 час след приема на арипипразол, намалява  $C_{max}$  на арипипразол с около 41 % и AUC с около 51 %, което предполага възможност за лечение на предозирането с активен въглен.

### Хемодиализа

Въпреки че няма данни относно ефекта на хемодиализата при лечение на предозирането с арипипразол, не се очаква хемодиализата да се окаже полезна в този случай, тъй като арипипразол се свързва във висока степен с плазмените протеини.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX12

### Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполарно афективно разстройство тип I се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите  $D_2$  и серотониновите  $5-HT_{1A}$  рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите  $5-HT_{2A}$  рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите  $D_2$  и  $D_3$ , серотониновите  $5-HT_{1A}$  и  $5-HT_{2A}$  рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите  $D_4$ , серотониновите  $5-HT_{2C}$  и  $5-HT_7$ , алфа1-адренергичните и  $H_1$  хистаминовите рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно захващане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол.

Дози арипипразол от 0,5 mg до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозозависимо намаляване на свързването с  $^{11}C$ -раклоприд,

специфичен D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторен лиганд, в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Възрастни

#### *Шизофрения*

В три краткотрайни (от 4 до 6 седмици), плацебо-контролирани проучвания, включващи 1 228 възрастни пациента с шизофрения, проявяваща се с позитивни и негативни симптоми, арипипразол е показал статистически значимо по-голямо подобрене на психичните симптоми в сравнение с плацебо.

Арипипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрене при дългосрочно лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При проучване, контролирано с халоперидол, броят на пациентите, при които отговорът спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52-седмици, е сходен при двете групи (арипипразол 77 % и халоперидол 73 %). По отношение на броя пациенти, завършили проучването, при групата на арипипразол той е значително по-голям (43 %) в сравнение с халоперидол (30 %). Резултатите от скалите, използвани за проследяване на вторичните критерии, включително PANSS и скалата на Монтгомъри-Асберг за оценка на депресия (MADRS) показват значително подобрене спрямо халоперидол.

В 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизиращи пациенти с хронична шизофрения арипипразол е показал значително по-голямо редуциране на честотата на пристъпите: 34 % при групата на арипипразол и 57 % при плацебо.

#### *Увеличаване на теглото*

В клинични проучвания арипипразол не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойно-сляпо, мулти-национално, сравнително проучване с оланзапин при 314 възрастни пациента с шизофрения, в което увеличението на теглото е първична крайна точка, значително по-малко пациенти са имали най-малко 7 % увеличение на теглото спрямо изходните стойности (например увеличение на теглото с най-малко 5,6 kg при средно изходно тегло ~80,5 kg) при групата на арипипразол (n = 18 или 13 % от оценените пациенти), в сравнение с оланзапин (n = 45 или 33 % от оценените пациенти).

#### *Липидни параметри*

При обобщен анализ на липидните параметри от плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни няма данни, че арипипразол причинява клинично значими промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, липопротеините с висока плътност (HDL) и липопротеините с ниска плътност (LDL).

#### *Пролактин*

Нивата на пролактин са оценявани във всички проучвания за всички дози арипипразол (n = 28,242). Случаите на хиперпролактинемия или увеличаване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол (0,3 %), са равни на тези при плацебо (0,2 %). При пациенти, които приемат арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 42 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 34 дни.

Случаите на хипопролактинемия или намаляване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол, са 0,4 % в сравнение с 0,02 % при пациенти, лекувани с плацебо. При пациенти, получаващи арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 30 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 194 дни.

#### *Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I*

В две 3-седмични, плацебо контролирани изпитвания на монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I арипипразол

е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на маниейните симптоми за 3 седмици. Тези изпитвания са включвали пациенти със или без психотични симптоми и със или без бързо циклично протичане.

В едно 3-седмично, плацебо контролирано проучване на монотерапия с фиксирана доза при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно афективно разстройство тип I арипипразол не е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо.

В две 12-седмични, контролирани с плацебо и активно вещество изпитвания на монотерапия при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно афективно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект, сравним с литий или халоперидол, на 12-та седмица. Арипипразол е показал и достигане на симптоматична ремисия на манията на 12-та седмица при част от пациентите, сравнима с тази при литий и халоперидол.

В едно 6-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно афективно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, които частично не се повлияват от монотерапия с литий или валпроат при терапевтични серумни нива за 2 седмици, добавянето на арипипразол като адювантно лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на маниейните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

В едно 26-седмично, плацебо контролирано проучване със 74-седмично продължение при маниейни пациенти, постигнали ремисия с арипипразол по време на стабилизационната фаза преди рандомизация, арипипразол е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на биполярни рецидиви, предимно за предотвратяване на мания, но не е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на рецивите на депресия.

В едно 52-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти с биполярно афективно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, които са достигнали стабилна ремисия (скала на Young за оценка на мания [YMRS] и MADRS с общ скор  $\leq 12$ ) на арипипразол (от 10 mg/ден до 30 mg/ден), добавен към литий или валпроат за 12 последователни седмици, добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо с 46 % понижен риск при превенция на биполярен рецидив (коефициент на риск 0,54) и 65 % понижен риск при превенция на рецидив на мания (коефициент на риск 0,35) спрямо добавеното плацебо, но не е показал превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо в измерителя на вторичния резултат, оценките по скалата „Глобално клинично впечатление – биполярна версия (CGI-BP) за тежест на заболяването (SOI; мания). В това проучване избраните от изследователите пациенти са били на отворена монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизиращи за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението. Стабилизиращите пациенти след това са били рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнозаслепени арипипразол или плацебо. Четири подгрупи със стабилизатори на настроението са били оценени в рандомизираната фаза: арипипразол + литий; арипипразол + валпроат; плацебо + литий; плацебо + валпроат. Степените по Kaplan-Meier за рецидив на епизод на настроението за рамото с допълнителна терапия са били съответно 16 % за арипипразол + литий и 18 % за арипипразол + валпроат, сравнени с 45 % за плацебо + литий и 19 % за плацебо + валпроат.

### Педиатрична популация

#### *Шизофрения при юноши*

В 6-седмично, плацебо контролирано клинично проучване, включващо 302 юноши с шизофрения (от 13 до 17 години), с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се свързва със статистически значимо подобрене на психотичните симптоми в сравнение с плацебо. В субанализ на популация на юноши на възраст между 15 и 17 години,

представляващи 74 % от цялата изследвана популация, поддържане на ефекта се наблюдава в продължение на 26 седмично, отворено, разширено проучване.

В едно 60- до 89-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при юноши (n = 146; възраст от 13 до 17 години) с шизофрения има статистически значима разлика в честотата на рецидив на психотични симптоми между групата на арипипразол (19,39 %) и тази на плацебо (37,50 %). Точковата оценка на коефициента на риск (HR) е 0,461 (95 % доверителен интервал, от 0,242 до 0,879) в цялата популация. В анализа на подгрупата точковата оценка на HR е 0,495 за пациентите на възраст от 13 до 14 години в сравнение с 0,454 за пациентите на възраст от 15 до 17 години. Въпреки това оценката на HR за по-младата възрастова (от 13 до 14 години) група не е точна, отразявайки по-малкия брой пациенти в тази група (арипипразол, n = 29; плацебо, n = 12), и доверителният интервал за тази оценка (вариращ от 0,151 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ият доверителен интервал за HR в по-възрастната подгрупа (арипипразол, n = 69; плацебо, n = 36) е от 0,242 до 0,879 и следователно може да се направи извод за ефект от лечението при по-възрастните пациенти.

#### *Манийни епизоди при деца и юноши с биполарно афективно разстройство тип I*

Арипипразол е изследван в 30 седмично, плацебо контролирано клинично проучване, включващо 296 деца и юноши (от 10 до 17 години), които са покривали критериите на Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание (DSM-IV) за биполарно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали резултат по YMRS  $\geq$  20 при изходните нива. Сред пациентите, включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD.

Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12-та седмица на общия резултат по YMRS. В последващ анализ подобрението спрямо плацебо е по-изразено при пациенти със съпътстваща диагноза ADHD в сравнение с групата без ADHD, където няма разлика спрямо плацебо. Превенцията на рецидиви не е установена.

Най-честите нежелани събития, свързани с лечението, при пациенти, приемащи 30 mg, са екстрапирамидно нарушение (28,3 %), сомнолентност (27,3 %), главоболие (23,2 %) и гадене (14,1 %). Средното увеличение на теглото за 30-седмичен период на лечение е 2,9 kg, сравнено с 0,98 kg при пациентите, приемали плацебо.

#### *Раздразнителност, свързана с аутизъм при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Арипипразол е проучван при пациенти на възраст от 6 до 17 години в две 8-седмични, плацебо-контролирани проучвания [едно с гъвкава доза (от 2 mg/ден до 15 mg/ден) и едно с фиксирана доза (5 mg/ден, 10 mg/ден или 15 mg/ден)] и едно 52-седмично отворено проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с доза 2 mg/ден, увеличена до 5 mg/ден след една седмица и увеличавана с по 5 mg/ден всяка седмица до достигане на таргетната доза. Повече от 75 % от пациентите са под 13-годишна възраст. Арипипразол е показал статистически значима по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо по подskalата за раздразнителност Aberrant Behaviour Checklist. Въпреки това клиничната значимост на тези открития все още не е установена. Профилът на безопасност включва увеличаване на теглото и промени в нивата на пролактин. Продължителността на това дългосрочно проучване за безопасност е ограничена до 52 седмици. В обобщени проучвания случаите на ниски нива на пролактин при индивиди от женски пол (< 3 ng/ml) и индивиди от мъжки пол (< 2 ng/ml) в група на пациенти, лекувани с арипипразол, е съответно 27/46 (58,7 %) и 258/298 (86,6 %). В плацебо-контролирани проучвания средното увеличение на теглото е 0,4 kg в групата на плацебо и 1,6 kg при арипипразол.

Арипипразол също е проучван в дългосрочно, поддържащо, плацебо контролирано проучване. След стабилизиране с арипипразол за 13 до 26 седмици (от 2 mg/ден до 15 mg/ден), пациентите със стабилни показатели или са останали на арипипразол, или са преминали на плацебо за още 16 седмици. Честотата на рецидивите по Kaplan-Meier на 16-тата седмица са 35 % за

арипипразол и 52 % за плацебо, като коефициентът на риска от рецидив за 16 седмици (арипипразол/плацебо) е 0,57 (статистически незначителна разлика). Средното увеличение на теглото след фазата на стабилизиране с арипипразол (до 26-тата седмица) е 3,2 kg, а във втората фаза на проучването (16 седмици) се наблюдава средно увеличение от 2,2 kg за арипипразол в сравнение с 0,6 kg за плацебо. Екстрапирамидни симптоми са съобщавани главно по време на стабилизиращата фаза при 17 % от пациентите, като с тремор са 6,5 %.

*Тикове, свързани със синдрома на Tourette при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Ефикасността на арипипразол е проучена при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 99, плацебо: n = 44) в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, използващо планова група за лечение с фиксирана доза въз основа на теглото и дозов диапазон от 5 mg/ден до 20 mg/ден при начална доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и показват средна оценка 30 по показателите за обща оценка на тиковете по Йейлската скала за обща тежест на тиковете (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS) при началното ниво. Арипипразол показва подобрене от 13,35 на показателите по скалата TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 8 за групата на ниска доза (5 mg или 10 mg) и 16,94 за групата на висока доза (10 mg или 20 mg) в сравнение с подобрене от 7,09 при групата на плацебо.

Ефикасността на арипипразол при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 32, плацебо: n = 29) е оценена също при гъвкав дозов диапазон от 2 mg/ден до 20 mg/ден и начална доза от 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в Южна Корея. Пациентите са на възраст от 6 до 18 години и показват средна оценка 29 по TTS-YGTSS при началното ниво. Групата на арипипразол показва подобрене от 14,97 по TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 10 в сравнение с подобрене от 9,62 в групата на плацебо.

И в двете краткосрочни изпитвания клиничната значимост на получените данни за ефикасността не е установена, вземайки предвид степента на лечебния ефект в сравнение с големия плацебо ефект и неясните ефекти относно психо-социалното функциониране. Липсват дългосрочни данни по отношение на ефикасността и безопасността на арипипразол при това променливо разстройство.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ABILIFY в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполарно афективно разстройство тип I (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Арипипразол се абсорбира добре, като пикови плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 до 5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пре-системен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност при таблетната форма е 87 %. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

### Разпределение

Арипипразол се разпределя широко в целия организъм, като привидният обем на разпределение е 4,9 l/kg, показващ екстензивното екстраваскуларно разпределение. При терапевтични концентрации арипипразол и дехидро-арипипразол се свързват със серумните протеини, предимно с албумина, повече от 99 %.

### Биотрансформация

Арипипразол се метаболизира активно в черния дроб, чрез три биотрансформационни пътя:

дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. В *in vitro* проучвания ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е лекарствен продукт, наполовина разпределящ се предимно в системната циркулация. При стационарно състояние дехидро-арипипразол, който е активен метаболит, представлява около 40 % от AUC на арипипразол в плазмата.

#### Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързи метаболизатори на CYP2D6 и около 146 часа при бавни метаболизатори на CYP2D6.

Общия телесен клирънс на арипипразол е 0,7 ml/min/kg, като той е предимно чернодробен.

След еднократна перорална доза [<sup>14</sup>C]-маркиран арипипразол, около 27 % от приетата радиоактивност се открива в урината, а около 60 % в изпражненията. По-малко от 1 % от непроменения арипипразол се екскретира с урината, около 18 % се откриват в изпражненията в непроменен вид.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години е подобна на тази при възрастни пациенти след коригиране на разликата в телесното тегло.

#### Фармакокинетика при специални групи пациенти

##### *Старческа възраст*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави възрастни доброволци и по-млади индивиди, както и никакви забележими ефекти на възрастта при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

##### *Пол*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени, както и никакви забележими ефекти на пола при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

##### *Тютюнопушене*

Популационната фармакокинетична оценка не е установила клинично значими ефекти при пушене във фармакокинетиката на арипипразол.

##### *Раса*

Популационната фармакокинетична оценка не показва доказателства за свързани с расата различия във фармакокинетиката на арипипразол.

##### *Бъбречно увреждане*

Установено е, че фармакокинетичните свойства на арипипразол и дехидро-арипипразол при пациенти с тежко бъбречно заболяване са сходни с тези при млади здрави индивиди.

##### *Чернодробно увреждане*

В проучване с еднократна доза при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (класове А, В и С по Child-Pugh) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но в проучването са били включени само 3 пациента с клас С чернодробна цироза, което е недостатъчно за правенето на заключение относно техния метаболитен капацитет.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за безопасност не са показали никакъв специфичен отрицателен ефект при хора на базата на конвенционални проучвания върху фармакологията на безопасността, токсичността при многократното приложение, генотоксичността, канцерогенността и репродуктивната токсичност и токсичността на развитието.

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при хора, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: дозозависима адренкортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове при 104-седмично приложение на дози от 20 mg/kg/ден до 60 mg/kg/ден (от 3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове при доза 60 mg/kg/ден (10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчителната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксиланите метаболити на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 mg/kg/ден до 125 mg/kg/ден (от 1 до 3 пъти спрямо средната стационарна AUC на максималната препоръчителна клинична доза или от 16 до 81 пъти максималната препоръчителна доза при хора на база mg/m<sup>2</sup>). Освен това концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg на ден не са повече от 6 % от концентрациите, установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване, и са под техните граници (6 %) на *in vitro* разтворимост.

При млади плъхове и кучета токсичността на арипипразол при проучвания с многократно прилагане е сравнима с токсичността при възрастни животни, като не са наблюдавани невротоксичност или нежелани ефекти, засягащи растежа.

Въз основа на резултатите от пълните стандартни тестове за генотоксичност е установено, че арипипразол не е генотоксичен. При проучвания върху репродуктивната токсичност е установено, че арипипразол не уврежда фертилитета. Късна токсичност, включително дозозависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект, е наблюдавана при плъхове при дози, водещи до субтерапевтични концентрации (въз основа на AUC), и при зайци при дози, водещи до концентрации 3 и 11 пъти спрямо средната AUC при достигане на стационарно състояние, при максималната препоръчителна доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези, провокиращи късна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Калциев силикат  
Кроскармелоза натрий  
Кросповидон  
Силициев диоксид  
Ксилитол  
Микрокристална целулоза  
Аспартам (E 951)  
Ацесулфам калий  
Ванилов аромат (включително ванилин, етил ванилин и лактоза)

Винена киселина  
Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка

ABILIFY 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
червен железен оксид (E 172)

ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
жълт железен оксид (E 172)

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
червен железен оксид (E 172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминиеви перфорирани еднодозови блистери в картонени кутии по 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ABILIFY 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)  
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)  
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)  
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 юни 2004 г.

Дата на последно подновяване: 04 юни 2009 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ABILIFY 1 mg/ml перорален разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 1 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощни вещества с известно действие (на ml)

200 mg фруктоза, 400 mg захароза, 1,8 mg метил парахидроксибензоат (E 218), 0,2 mg пропил парахидроксибензоат (E 216)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Прозрачна, безцветна до бледо жълта течност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

ABILIFY е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на и над 15 години.

ABILIFY е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I и за предотвратяване на нови манийни епизоди при възрастни, които страдат предимно от манийни епизоди, и чиито манийни епизоди се повлияват от лечение с арипипразол (вж. точка 5.1)

ABILIFY е показан за лечение до 12 седмици на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

*Шизофрения:* препоръчителната начална доза ABILIFY е 10 mg/ден или 15 mg/ден (т.е. 10 ml или 15 ml разтвор/ден), с поддържаща доза 15 mg/ден, приета веднъж дневно, независимо от храненето. ABILIFY е ефективен при доза, варираща от 10 mg/ден до 30 mg/ден (т.е. от 10 ml до 30 ml разтвор/ден). Не е наблюдавана повишена ефективност при дози, по-високи от препоръчителната дневна доза от 15 mg, въпреки че при отделни пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

*Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I:* препоръчителната начална доза ABILIFY е 15 mg (т.е. 15 ml разтвор/ден), приложена веднъж дневно, независимо от храненето, като монотерапия или комбинирана терапия (вж. точка 5.1). При някои пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

*Предотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I:* за предотвратяване на нови манийни епизоди при пациенти, приемали арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, лечението продължава със същата доза. Промени в

дневната дозировка, включително намаляване на дозата, трябва да се обмислят в зависимост от клиничното състояние.

### Педиатрична популация

*Шизофрения при юноши на и над 15 години:* препоръчителната доза на ABILIFY е 10 mg/ден, приложена веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението започва с доза от 2 mg (с ABILIFY перорален разтвор 1 mg/ml) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. При необходимост, последващо увеличение на дозите трябва да се направи със стъпки от 5 mg, без да се надвишава максималната дневна доза от 30 mg (вж. точка 5.1). ABILIFY е ефикасен при дози от 10 mg/ден до 30 mg/ден. Не е наблюдавана увеличена ефикасност при дневни дози, по-високи от 10 mg, въпреки че някои пациенти може да се повлияят благоприятно от по-високите дози. ABILIFY не се препоръчва за пациенти с шизофрения на възраст под 15 години поради недостатъчни данни за ефикасност и безопасност (вж. точки 4.8 и 5.1).

*Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години:* препоръчителната доза ABILIFY е 10 mg/ден, приета веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението трябва да започне с 2 mg (използва се ABILIFY перорален разтвор 1 mg/ml) за 2 дни, титрира се до 5 mg за още 2 дни, за да се достигне препоръчителната дневна доза от 10 mg. Продължителността на лечението трябва да е минималната, необходима за контрол на симптомите, без да надвишава 12 седмици. Не се наблюдава повишаване на ефикасността при дози, по-високи от 10 mg дневно, а дневна доза от 30 mg се свързва със съществено по-висока честота на значителни нежелани лекарствени реакции, включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на теллото (вж. точка 4.8). По тази причина дози, по-високи от 10 mg/ден, трябва да се прилагат само в изключителни случаи и при стриктно клинично наблюдение (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Съществува повишен риск от нежелани лекарствени реакции, свързани с арипипразол, за по-младите пациенти. По тази причина ABILIFY не трябва да се използва при пациенти под 13 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

*Раздразнителност, свързана с аутизъм:* безопасността и ефикасността на ABILIFY при деца и юноши на възраст до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

*Тикове, свързани със синдрома на Tourette:* безопасността и ефикасността на ABILIFY при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При тези пациенти е необходимо повишено внимание при определяне на дозата. Въпреки това при пациенти с тежко чернодробно увреждане максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не е установена безопасността и ефикасността на ABILIFY за лечение на шизофрения или манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при пациенти на и над 65 годишна възраст. В резултат на по-голямата чувствителност на тази популация, започването на лечение с по-ниски дози трябва да се има предвид в случаите, когато това е клинично оправдано (вж. точка 4.4).

### *Пол*

Не е необходимо промяна на дозата при пациентите от женски пол в сравнение с тези от мъжки (вж. точка 5.2).

### *Пушене*

Имайки предвид метаболитния път на арипипразол, не се налага промяна на дозата при пушачи (вж. точка 4.5).

### *Адаптиране на дозата поради взаимодействия*

В случай на едновременна употреба на арипипразол със силни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 дозата на арипипразол трябва да се намали. При спиране на лечението с инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 (изваждането им от комбинираното лечение) дозата на арипипразол трябва да се повиши (вж. точка 4.5).

При едновременното приложение на арипипразол със силни индуктори на CYP3A4 дозата на арипипразол трябва да се повиши. При спиране на лечението с индуктори на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение) дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчителна доза (вж. точка 4.5).

### Начин на приложение

ABILIFY е за перорално приложение.

Таблетките, диспергиращи се в устата, или пероралният разтвор могат да се използват като алтернатива на ABILIFY таблетки при пациенти, които трудно гълтат ABILIFY таблетки (вж. точка 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

По време на антипсихотично лечение подобряването на клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици, като през този период пациентите трябва да бъдат под постоянно наблюдение.

### Суицидност

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психическите заболявания и афективните разстройства и в някои случаи за него се съобщава скоро след започване или след смяна на лечението с антипсихотици, включително и с арипипразол (вж. точка 4.8). Лечението с антипсихотици трябва да се съпътства с внимателно наблюдение на високорисковите пациенти.

### Сърдечносъдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечносъдово заболяване (прекаран инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване, условия, които биха довели до предположение на пациентите към хипотония (обезводняване, хиповолемия и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или към хипертония, в това число ускорена или злокачествена. Съобщени са случаи на венозен тромбемболизъм (VTE) при пациенти, приемащи антипсихотични средства. Тъй като при тези пациенти често се наблюдават придобити рискови фактори за VTE, всички възможни рискови фактори следва да бъдат идентифицирани преди и по време на терапията с арипипразол и да се предприемат превантивни мерки.

## Удължаване на QT интервала

В клинични изпитвания на арипипразол честотата на QT удължаване е била сравнима с плацебо. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8).

## Тардивна дискинезия

В клинични проучвания в продължение на една година или по-малко случаите на необходимост от лечение на появили се дискинезии по време на лечението с арипипразол не са чести. При появата на признаци и симптоми на тардивна дискинезия при пациенти на лечение с арипипразол трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). Тези симптоми може временно да се влошат или да се появят, дори след спиране на лечението.

## Други екстрапирамидни симптоми

В клинични проучвания на арипипразол при деца са наблюдавани акатизия и паркинсонизъм. При появата на признаци и симптоми на други EPS при пациенти, приемащи арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата и внимателно клинично наблюдение.

## Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързани с антипсихотици. В клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Съобщава се също така обаче и за повишени стойности на креатин фосфокиназа и рабдомиолиза не непременно във връзка с NMS. Ако пациент развие признаци или симптоми, характерни за NMS, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични прояви на NMS, приемът на всички антипсихотици, включително арипипразол, трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

## Гърчове

В клинични проучвания са докладвани нечести случаи на гърчове по време на лечение с арипипразол. Ето защо арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, прекарвали в миналото епизоди на гърчове или състояния, свързани с гърчове (вж. точка 4.8).

## Възрастни пациенти с психоза, свързана с деменция

### *Повишена смъртност*

В три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол при възрастни пациенти (n = 938, средна възраст 82,4 години, диапазон: от 56 до 99 години) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите, лекувани с арипипразол, са били изложени на по-голям риск от смъртност в сравнение с групата с плацебо. Смъртността при лекуваните с арипипразол пациенти е била 3,5 % в сравнение с 1,7 % при групата с плацебо. Макар че причините за смъртта са били различни, повечето са били свързани със сърдечносъдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

### *Цереброваскуларни нежелани реакции*

В същите проучвания се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 години, диапазон: от 78 до 88 години). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за

цереброваскуларни нежелани реакции в сравнение с 0,6 % плацебо-лекувани пациенти. Разликата не е статистически значима. В едно клинично проучване с фиксирана доза обаче се съобщава за значима връзка между дозата и отговора и цереброваскуларните нежелани реакции при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на пациенти с психоза, свързана с деменция.

#### Хипергликемия и захарен диабет

Има съобщения за хипергликемия, в някои случаи прекомерна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома, или смърт при пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително арипипразол. Рисковите фактори, които могат да доведат пациентите до тежки усложнения, включват затлъстяване и предишни заболявания от диабет в семейството. В клинични проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет), или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни рискови данни за свързани с хипергликемията нежелани реакции при пациентите, лекувани с арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и арипипразол, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се контролира поради опасност от влошаване на глюкозния контрол (вж. точка 4.8).

#### Свръхчувствителност

При арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

#### Увеличаване на теглото

Увеличаване на теглото се наблюдава често при болни от шизофрения и биполярна мания поради съпътстващи заболявания, използване на антипсихотици, за които се знае, че водят до увеличено тегло, нездравословен начин на живот, като може да се стигне до тежки усложнения. За увеличаване на теглото се съобщава в пост-маркетинговия период при пациенти, на които е предписан арипипразол. Ако има такива случаи, те са обикновено при пациенти със значителни рискови фактори, например предишно заболяване от диабет, нарушения на щитовидната жлеза или аденом на хипофизата. В клинични изпитвания няма данни, че арипипразол предизвиква клинично значимо увеличаване на теглото при възрастни (вж. точка 5.1). В клинични проучвания при юноши с биполярна мания арипипразол се свързва с увеличаване на тегло след 4-седмично лечение. Юноши с биполярна мания трябва да се проследяват за увеличаване на теглото. Ако се наблюдава клинично значимо увеличение на теглото, трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. точка 4.8).

#### Дисфагия

Езофагеален дисмотилитет и аспириране са свързани с употребата на антипсихотици, включително арипипразол. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

#### Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите

Пациентите могат да изпитват повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможността за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Другите съобщени влечения включват: повишени сексуални желания, компулсивно пазаруване, неконтролируемо или компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Важно е лекарите, предписващи лекарството, да разпитват пациентите или техните болногледачи

специално за развитието на ново или повишено влечение към хазарт, сексуални желания, компулсивно пазаруване, неконтролируемо или компулсивно преяждане, или други влечения по време на лечението с арипипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на разстройства в контрола на импулсите могат да са свързани с основното заболяване; въпреки това в някои случаи се съобщава за прекратяване на влеченията при намаляване на дозата или спиране на приема на лекарствения продукт. Разстройствата в контрола на импулсите могат да навредят на пациента и други хора, ако не бъдат разпознати. Обмислете намаляване на дозата или спиране на лекарството, ако пациентът развие подобни влечения, докато приема арипипразол (вж. точка 4.8).

#### Фруктоза

Пероралният разтвор съдържа фруктоза. Фруктозата може да увреди зъбите. Този лекарствен продукт не трябва да се приема от/прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

#### Захароза

Пероралният разтвор съдържа захароза. Захарозата може да увреди зъбите. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### Парахидроксибензоати

Пероралният разтвор съдържа метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат. Може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

#### Натрий

Пероралният разтвор съдържа натрий. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### Пациенти със съпътстващ синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD)

Въпреки че биполярното афективно разстройство тип I и ADHD често са съпътстващи състояния, са налични много ограничени данни за безопасност при едновременното приложение на арипипразол и стимуланти. Поради тази причина тези лекарства трябва да се прилагат с особено внимание, когато са в комбинация.

#### Падания

Арипипразол може да причини сънливост, постурална хипотония, моторна и сензорна нестабилност, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, когато се лекуват пациенти с по-висок риск, и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (напр. пациенти в старческа възраст или изтощени пациенти; вж. точка 4.2).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Поради своя  $\alpha_1$ -адренергичен рецепторен антагонизъм арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти.

Поради основния ефект на арипипразол върху централната нервна система (ЦНС) е необходимо повишено внимание при прилагане на арипипразол в комбинация с алкохол или други лекарства, действащи върху ЦНС, с потенциална възможност за поява на нежелани лекарствени реакции, като седиране (вж. точка 4.8).

Трябва да се внимава много, ако арипипразол се прилага едновременно с лекарствени

продукти, причиняващи удължаване на QT или електролитен дисбаланс.

### Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху арипипразол

Инхибиторите на стомашната киселинност, H<sub>2</sub>-антагонистът фамотидин, намалява скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект няма клинична значимост. Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимните системи CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Ето защо при пушачи не се налага промяна на дозата.

#### *Хинидин и други CYP2D6 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци силният инхибитор на CYP2D6 (хинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107 %, докато стойността на C<sub>max</sub> остава непроменена. AUC и C<sub>max</sub> на дехидро арипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32 % и 47 %. При едновременното приложение на арипипразол с хинидин дозата на арипипразол трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

#### *Кетоконазол и други CYP3A4 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци силният инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и C<sub>max</sub> на арипипразол съответно с 63 % и 37 %. AUC и C<sub>max</sub> на дехидро-арипипразол се повишават съответно със 77 % и 43 %. При CYP2D6 бавни метаболизатори едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол в сравнение с тези при CYP2D6 бързи метаболизатори. При едновременно приложение на кетоконазол или други силни инхибитори на CYP3A4 и арипипразол трябва да се направи оценка на съотношението полза/риск за пациента. При едновременна употреба на кетоконазол и арипипразол дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото намаляване на дозата (вж. точка 4.2). При преустановяване приема на CYP2D6 или CYP3A4 инхибитор дозата на арипипразол трябва да се повиши до тази, прилагана преди започване на комбинираното лечение. Когато слаби инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем) или CYP2D6 (напр. есциталопрам) се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на плазмените концентрации на арипипразол.

#### *Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори*

След едновременно прилагане на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4, и перорален арипипразол на пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, измерените геометрични средни на C<sub>max</sub> и AUC на арипипразол са били по-ниски със съответно 68 % и 73 % спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол (30 mg). Подобно на това, геометричните средни на C<sub>max</sub> и AUC на дехидро-арипипразол след едновременно приложение с карбамазепин са били по-ниски съответно с 69 % и 71 % спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол. При едновременната употреба на арипипразол и карбамазепин дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при съпътстващата употреба на арипипразол и други индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, невирапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. При преустановяване на приема на силните CYP3A4 индуктори дозата на арипипразол трябва да се редуцира до препоръчителната доза.

#### *Валпроат и литий*

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол и поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато валпроат или литий се употребяват с арипипразол.

### Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания дози от 10 mg/ден до 30 mg/ден арипипразол не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Освен това арипипразол и дехидро-арипипразол не са показали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медиация метаболизъм *in vitro*. Ето защо не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медиани от тези ензими.

При едновременното приложение на арипипразол с валпроат, литий или ламотригин не са наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий или ламотригин.

#### *Серотонинов синдром*

Съобщават се случаи на серотонинов синдром при пациенти, приемащи арипипразол, като възможните признаци и симптоми, свързани с това състояние, могат да се появяват особено при съпътстваща употреба на серотонинергични лекарствени продукти, като например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин-норадреналин (SSRI/SNRI) или такива, за които е известно, че повишават концентрациите на арипипразол (вж. точка 4.8).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Не са провеждани съответни контролирани проучвания с арипипразол при бременни жени. Докладвани са конгенитални аномалии, обаче не може да се установи причинно-следствена връзка с арипипразол. Проучванията при животни не изключват възможността за поява на токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат съветвани да осведомят лекуващия лекар в случай на поява на бременност или ако планират такава по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчните данни за безопасност при хора и резултатите, получени от репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза ясно оправдава потенциалния риск за плода.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точка 4.8).

### Кърмене

Метаболитите на арипипразол се екскретират в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/преустанови терапия с арипипразол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

### Фертилитет

Арипипразол не уврежда фертилитета въз основа на данни от проучвания за репродуктивна токсичност.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Арипипразол повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини в резултат на потенциалните ефекти върху нервната система и зрението като седация,

сомнолентност, синкоп, замъглено зрение, диплопия (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в плацебо контролирани проучвания са акатизия и гадене, появяващи се при над 3 % от пациентите, лекувани с перорален арипипразол.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с арипипразол, са изброени в таблица по-долу. Таблицата се основава на нежелани събития, докладвани по време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба.

Всички НЛР са изброени по системно-органен клас и честота; много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, не може да бъде определена, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Следователно честотата на тези нежелани събития се определя като „с неизвестна честота“.

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, алергичен пруритус или уртикария)
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		Хиперпролактинемия Понижен пролактин в кръвта	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия
<b>Психични нарушения</b>	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Хазартна зависимост Разстройство в контрола на импулсите Преяждане Компулсивно пазаруване Пориомания Агресия Възбуда Нервност

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal,, Серотонинов синдром Нарушение на говора
<b>Нарушения на очите</b>	Замъглено зрение	Диплопия Фотофобия	Окулогирична криза
<b>Сърдечни нарушения</b>		Тахикардия	Внезапна смърт, необяснима Torsades de pointes Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
<b>Съдови нарушения</b>		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане		Панкреатит Дисфагия Диария Кореман дискомфорт Стомашен дискомфорт
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Обрив Реакция на фоточувствителност Алоpecia Хиперхидроза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Инконтиненция на урина Задържане на урина

	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			Синдром на отнемане при новородени (вж. точка 4.6)
Нарушения на репродуктивната система и гърдите			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора		Нарушения в терморегулацията (например хипотермия, пирексия) Болка в гърдите Периферен оток
Изследвания			Намаляване на теглото Увеличаване на теглото Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена алкална фосфатаза Удължен QT интервал Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флукутация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Възрастни

##### *Екстрапирамидни симптоми (EPS)*

*Шизофрения:* в дългосрочно, 52-седмично контролирано проучване при пациенти на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия, в сравнение с пациентите, лекувани с халоперидол (57,3 %). В дългосрочно, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 19 % и съответно 13,1 % при пациентите от групата на плацебо. В друго дългосрочно 26-седмично контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 14,8 % и съответно 15,1 % при пациентите на лечение с оланзапин.

*Манийни епизоди на биполарно афективно разстройство тип I:* в 12-седмично контролирано проучване честотата на EPS е била 23,5 % при пациентите на лечение с арипипразол и 53,3 % при пациентите на лечение с халоперидол. В друго 12-седмично проучване честотата на EPS е била 26,6 % при пациентите на лечение с арипипразол и 17,6 % при пациентите на лечение с литий. В дългосрочната, 26-седмична поддържаща фаза на плацебо контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 18,2 % и 15,7 % при пациентите от групата на плацебо.

##### *Акатизия*

В плацебо контролирани проучвания честотата на акатизия при пациенти с биполарно разстройство е била 12,1 % при лекуваните с арипипразол и 3,2 % при групата на плацебо. При

пациентите с шизофрения честотата на акатизия е била 6,2 % при лекуваните с арипипразол и 3,0 % при групата на плацебо.

#### *Дистония*

Реакция, свързвана с лекарствения клас: симптомите на дистония, удължени абнормни контракции на мускулни групи, могат да се появят при чувствителни индивиди по време на първите няколко дни на лечение. Симптомите на дистония включват спазъм на вратните мускули, понякога прогресиращ до стягане в гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да се появят и при ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежки при по-мощните и при прилаганите в по-високи дози антипсихотици от първо поколение. Повишен риск от остра дистония се наблюдава при мъжете и при по-младите възрастови групи.

#### *Пролактин*

В клинични проучвания за одобрените показания и в постмаркетинговия период при използване на арипипразол се наблюдава както увеличение, така и намаление на серумния пролактин в сравнение с изходното ниво (точка 5.1).

#### *Лабораторни параметри*

При сравнението на арипипразол и плацебо по отношение на броя пациенти, при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните параметри (вж. точка 5.1.), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно, е наблюдавано при 3,5 % от пациентите на лечение с арипипразол в сравнение 2,0 % от пациентите на плацебо.

#### *Педиатрична популация*

##### *Шизофрения при юноши на и над 15 години*

В краткосрочно клинично плацебо-контролирано проучване на 302 юноши (от 13 до 17 години) с шизофрения честотата и видът на нежеланите лекарствени реакции са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти, с изключение на следните нежелани събития, които са наблюдавани по-често при юноши, приемащи перорално арипипразол (и по-често в сравнение с плацебо):

Сомнолентност/седация и екстрапирамидни нарушения са докладвани много често ( $\geq 1/10$ ), ксеростомия (сухота в устата), повишен апетит и ортостатична хипотония са докладвани често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Профилът на безопасност в 26-седмично, отворено разширено проучване е подобен на профила на безопасност на краткосрочно, плацебо-контролирано проучване. Профилът на безопасност на дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване е също сходен, с изключение на следните реакции, които се съобщават по-често, отколкото при педиатрични пациенти, приемащи плацебо: често се съобщава за намаляване на теглото, повишаване на инсулина в кръвта, аритмия и левкопения ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

В обобщена юношеска популация с шизофрения (от 13 до 17 години) с експозиция до 2 години случаите на ниски серумни нива на пролактин при юноши от женски пол ( $< 3$  ng/ml) и от мъжки пол ( $< 2$  ng/ml) са били съответно 29,5 % и 48,3 %. В младежката (от 13 до 17 години) популация с шизофрения с експозиция на арипипразол от 5 mg до 30 mg в продължение на до 72 месеца случаите на ниски серумни нива на пролактин при жените ( $< 3$  ng/ml) и мъжете ( $< 2$  ng/ml) бяха съответно 25,6 % и 45,0 %.

В две дългосрочни проучвания при юноши (от 13 до 17 години) с шизофрения и пациенти с биполарно разстройство, лекувани с арипипразол, честотата на ниски серумни нива на пролактин при жени ( $< 3$  ng/ml) и мъже ( $< 2$  ng/ml) е съответно 37,0 % и 59,4 %.

##### *Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години*

Честотата и типът на нежеланите лекарствени реакции при юноши с биполарно афективно разстройство тип I са подобни на тези при възрастни, с изключение на следните: много често ( $\geq 1/10$ ) сомнолентност (23,0 %), екстрапирамидно нарушение (18,4 %), акатизия (16,0 %) и отпадналост (11,8 %); често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) болка в горната абдоминална област, увеличение

на сърдечната честота, увеличаване на теллото, повишен апетит, мускулно потръпване и дискинезия.

Следните нежелани лекарствени реакции са имали вероятен дозозависим характер: екстрапирамидно нарушение (със следната честота: 10 mg, 9,1 %; 30 mg, 28,8 %; плацебо, 1,7 %) и акатизия (със следната честота: 10 mg, 12,1 %; 30 mg, 20,3 %; плацебо, 1,7 %).

Средните промени в телесното тегло при юноши с биполярно афективно разстройство тип I на 12-та и 30-та седмица за арипипразол са 2,4 kg и 5,8 kg и при плацебо съответно 0,2 kg и 2,3 kg.

В педиатричната популация сомнолентност и отпадналост са наблюдавани по-често при пациенти с биполярно разстройство, отколкото при пациенти с шизофрения.

В педиатричната биполярна популация (от 10 до 17 години) при експозиция до 30 седмици честотата на ниски нива на пролактин в серума при индивиди от женски пол (< 3 ng/ml) и индивиди от мъжки пол (< 2 ng/ml) е била съответно 28,0 % и 53,3 %.

#### *Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите*

Възможна е поява на хазартна зависимост, хиперсексуалност, компулсивно пазаруване и неконтролируемо или компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

### Признаци и симптоми

В клинични проучвания и от пост-маркетингов опит е установено, че случайното или умишлено остро предозиране само с арипипразол при възрастни пациенти, за които е съобщено, че са приели приблизително дози до 1 260 mg, не е довело до фатални последици. Наблюдаваните симптоми и признаци с потенциално клинично значение включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. Освен това има съобщения за инцидентно предозиране само с арипипразол (достигащо до 195 mg) при деца без фатални последици. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка включват безсъние, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

### Лечение при предозиране

Лечението при предозиране трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и назначаването на симптоматично лечение. Трябва да се има предвид вероятността от употребата на няколко лекарствени средства. Ето защо е необходим незабавен контрол на сърдечносъдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване и наблюдение на пациента до неговото пълно възстановяване.

Активен въглен (50 g), приложен до 1 час след приема на арипипразол, намалява  $C_{max}$  на арипипразол с около 41 % и AUC с около 51 %, което предполага възможност за лечение на предозирането с активен въглен.

## Хемодиализа

Въпреки че няма данни относно ефекта на хемодиализата при лечение на предозирането с арипипразол, не се очаква хемодиализата да се окаже полезна в този случай, тъй като арипипразол се свързва във висока степен с плазмените протеини.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX12

#### Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполярно афективно разстройство тип I се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите D<sub>2</sub> и серотониновите 5-HT<sub>1A</sub> рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите 5-HT<sub>2A</sub> рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, серотониновите 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D<sub>4</sub>, серотониновите 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>7</sub>, алфа1-адренергичните и H<sub>1</sub> хистаминовите рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно захващане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол.

Дози арипипразол от 0,5 mg до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозозависимо намаляване на свързването с <sup>11</sup>C-раклоприд, специфичен D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторен лиганд, в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Възрастни

##### Шизофрения

В три краткотрайни (от 4 до 6 седмици), плацебо-контролирани проучвания, включващи 1 228 възрастни пациента с шизофрения, проявяваща се с позитивни и негативни симптоми, арипипразол е показал статистически значимо по-голямо подобрене на психичните симптоми в сравнение с плацебо.

Арипипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрене при дългосрочно лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При проучване, контролирано с халоперидол, броят на пациентите, при които отговорът спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52-седмици, е сходен при двете групи (арипипразол 77 % и халоперидол 73 %). По отношение на броя пациенти, завършили проучването, при групата на арипипразол той е значително по-голям (43 %) в сравнение с халоперидол (30 %). Резултатите от скалите, използвани за проследяване на вторичните критерии, включително PANSS и скалата на Монтгомъри-Асберг за оценка на депресия (MADRS) показват значително подобрене спрямо халоперидол.

В 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизирани пациенти с хронична шизофрения арипипразол е показал значително по-голямо редуциране на честотата на пристъпите: 34 % при групата на арипипразол и 57 % при плацебо.

### *Увеличаване на теглото*

В клинични проучвания арипипразол не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойно-сляпо, мулти-национално, сравнително проучване с оланзапин при 314 възрастни пациента с шизофрения, в което увеличението на теглото е първична крайна точка, значително по-малко пациенти са имали най-малко 7 % увеличение на теглото спрямо изходните стойности (например увеличение на теглото с най-малко 5,6 kg при средно изходно тегло ~80,5 kg) при групата на арипипразол (n = 18 или 13 % от оценените пациенти), в сравнение с оланзапин (n = 45 или 33 % от оценените пациенти).

### *Липидни параметри*

При обобщен анализ на липидните параметри от плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни няма данни, че арипипразол причинява клинично значими промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, липопротеините с висока плътност (HDL) и липопротеините с ниска плътност (LDL).

### *Пролактин*

Нивата на пролактин са оценявани във всички проучвания за всички дози арипипразол (n = 28,242). Случаите на хиперпролактинемия или увеличаване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол (0,3 %), са равни на тези при плацебо (0,2 %). При пациенти, които приемат арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 42 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 34 дни.

Случаите на хипопрولاктинемия или намаляване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол, са 0,4 % в сравнение с 0,02 % при пациенти, лекувани с плацебо. При пациенти, получаващи арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 30 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 194 дни.

### *Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I*

В две 3-седмични, плацебо контролирани изпитвания на монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на маниейните симптоми за 3 седмици. Тези изпитвания са включвали пациенти със или без психотични симптоми и със или без бързо циклично протичане.

В едно 3-седмично, плацебо контролирано проучване на монотерапия с фиксирана доза при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I арипипразол не е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо.

В две 12-седмични, контролирани с плацебо и активно вещество изпитвания на монотерапия при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект, сравним с литий или халоперидол, на 12-та седмица. Арипипразол е показал и достигане на симптоматична ремисия на манията на 12-та седмица при част от пациентите, сравнима с тази при литий и халоперидол.

В едно 6-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, които частично не се повлияват от монотерапия с литий или валпроат при терапевтични серумни нива за 2 седмици, добавянето на арипипразол като адювантно лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на маниейните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

В едно 26-седмично, плацебо контролирано проучване със 74-седмично продължение при маниейни пациенти, постигнали ремисия с арипипразол по време на стабилизационната фаза преди рандомизация, арипипразол е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на биполарни рецидиви, предимно за предотвратяване на мания, но не е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на рецивите на депресия.

В едно 52-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти с биполарно афективно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, които са достигнали стабилна ремисия (скала на Young за оценка на мания [YMRS] и MADRS с общ скор  $\leq 12$ ) на арипипразол (от 10 mg/ден до 30 mg/ден), добавен към литий или валпроат за 12 последователни седмици, добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо с 46 % понижен риск при превенция на биполарен рецидив (коефициент на риск 0,54) и 65 % понижен риск при превенция на рецидив на мания (коефициент на риск 0,35) спрямо добавеното плацебо, но не е показал превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо в измерителя на вторичния резултат, оценките по скалата „Глобално клинично впечатление – биполарна версия (CGI-BP) за тежест на заболяването (SOI; мания). В това проучване избраните от изследователите пациенти са били на отворена монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизиращи за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението. Стабилизиращите пациенти след това са били рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнозаслепени арипипразол или плацебо. Четири подгрупи със стабилизатори на настроението са били оценени в рандомизираната фаза: арипипразол + литий; арипипразол + валпроат; плацебо + литий; плацебо + валпроат. Степените по Kaplan-Meier за рецидив на епизод на настроението за рамото с допълнителна терапия са били съответно 16 % за арипипразол + литий и 18 % за арипипразол + валпроат, сравнени с 45 % за плацебо + литий и 19 % за плацебо + валпроат.

#### Педиатрична популация

##### *Шизофрения при юноши*

В 6-седмично, плацебо контролирано клинично проучване, включващо 302 юноши с шизофрения (от 13 до 17 години), с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се свързва със статистически значимо подобрение на психотичните симптоми в сравнение с плацебо. В субанализ на популация на юноши на възраст между 15 и 17 години, представляващи 74 % от цялата изследвана популация, поддържане на ефекта се наблюдава в продължение на 26 седмично, отворено, разширено проучване.

В едно 60- до 89-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при юноши (n = 146; възраст от 13 до 17 години) с шизофрения има статистически значима разлика в честотата на рецидив на психотични симптоми между групата на арипипразол (19,39 %) и тази на плацебо (37,50 %). Точковата оценка на коефициента на риск (HR) е 0,461 (95 % доверителен интервал, от 0,242 до 0,879) в цялата популация. В анализа на подгрупата точковата оценка на HR е 0,495 за пациентите на възраст от 13 до 14 години в сравнение с 0,454 за пациентите на възраст от 15 до 17 години. Въпреки това оценката на HR за по-младата възрастова (от 13 до 14 години) група не е точна, отразявайки по-малкия брой пациенти в тази група (арипипразол, n = 29; плацебо, n = 12), и доверителният интервал за тази оценка (вариращ от 0,151 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ият доверителен интервал за HR в по-възрастната подгрупа (арипипразол, n = 69; плацебо, n = 36) е от 0,242 до 0,879 и следователно може да се направи извод за ефект от лечението при по-възрастните пациенти.

##### *Манийни епизоди при деца и юноши с биполарно афективно разстройство тип I*

Арипипразол е изследван в 30 седмично, плацебо контролирано клинично проучване, включващо 296 деца и юноши (от 10 до 17 години), които са покривали критериите на Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание (DSM-IV) за биполарно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали резултат по YMRS  $\geq 20$  при изходните нива. Сред пациентите, включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD.

Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на

4-та и 12-та седмица на общия резултат по YMRS. В последващ анализ подобрението спрямо плацебо е по-изразено при пациенти със съпътстваща диагноза ADHD в сравнение с групата без ADHD, където няма разлика спрямо плацебо. Превенцията на рецидиви не е установена.

Най-честите нежелани събития, свързани с лечението, при пациенти, приемащи 30 mg, са екстрапирамидно нарушение (28,3 %), сомнолентност (27,3 %), главоболие (23,2 %) и гадене (14,1 %). Средното увеличение на теглото за 30-седмичен период на лечение е 2,9 kg, сравнено с 0,98 kg при пациентите, приемали плацебо.

*Раздразнителност, свързана с аутизъм при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Арипипразол е проучван при пациенти на възраст от 6 до 17 години в две 8-седмични, плацебо-контролирани проучвания [едно с гъвкава доза (от 2 mg/ден до 15 mg/ден) и едно с фиксирана доза (5 mg/ден, 10 mg/ден или 15 mg/ден)] и едно 52-седмично отворено проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с доза 2 mg/ден, увеличена до 5 mg/ден след една седмица и увеличавана с по 5 mg/ден всяка седмица до достигане на таргетната доза. Повеќе от 75 % от пациентите са под 13-годишна възраст. Арипипразол е показал статистически значима по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо по подskalата за раздразнителност Aberrant Behaviour Checklist. Въпреки това клиничната значимост на тези открития все още не е установена. Профилът на безопасност включва увеличаване на теглото и промени в нивата на пролактин. Продължителността на това дългосрочно проучване за безопасност е ограничена до 52 седмици. В обобщени проучвания случаите на ниски нива на пролактин при индивиди от женски пол (< 3 ng/ml) и индивиди от мъжки пол (< 2 ng/ml) в група на пациенти, лекувани с арипипразол, е съответно 27/46 (58,7 %) и 258/298 (86,6 %). В плацебо-контролирани проучвания средното увеличение на теглото е 0,4 kg в групата на плацебо и 1,6 kg при арипипразол.

Арипипразол също е проучван в дългосрочно, поддържащо, плацебо контролирано проучване. След стабилизиране с арипипразол за 13 до 26 седмици (от 2 mg/ден до 15 mg/ден), пациентите със стабилни показатели или са останали на арипипразол, или са преминали на плацебо за още 16 седмици. Честотата на рецидивите по Kaplan-Meier на 16-тата седмица са 35 % за арипипразол и 52 % за плацебо, като коефициентът на риска от рецидив за 16 седмици (арипипразол/плацебо) е 0,57 (статистически незначителна разлика). Средното увеличение на теглото след фазата на стабилизиране с арипипразол (до 26-тата седмица) е 3,2 kg, а във втората фаза на проучването (16 седмици) се наблюдава средно увеличение от 2,2 kg за арипипразол в сравнение с 0,6 kg за плацебо. Екстрапирамидни симптоми са съобщавани главно по време на стабилизиращата фаза при 17 % от пациентите, като с тремор са 6,5 %.

*Тикове, свързани със синдрома на Tourette при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Ефикасността на арипипразол е проучена при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 99, плацебо: n = 44) в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, използващо планова група за лечение с фиксирана доза въз основа на теглото и дозов диапазон от 5 mg/ден до 20 mg/ден при начална доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и показват средна оценка 30 по показателите за обща оценка на тиковите по Йейлската скала за обща тежест на тиковите (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS) при началното ниво. Арипипразол показва подобрение от 13,35 на показателите по скалата TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 8 за групата на ниска доза (5 mg или 10 mg) и 16,94 за групата на висока доза (10 mg или 20 mg) в сравнение с подобрение от 7,09 при групата на плацебо.

Ефикасността на арипипразол при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 32, плацебо: n = 29) е оценена също при гъвкав дозов диапазон от 2 mg/ден до 20 mg/ден и начална доза от 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в Южна Корея. Пациентите са на възраст от 6 до 18 години и показват средна оценка 29 по TTS-YGTSS при началното ниво. Групата на арипипразол показва подобрение от 14,97 по TTS-YGTSS спрямо началното ниво до седмица 10 в сравнение с подобрение от 9,62 в групата на плацебо.

И в двете краткосрочни изпитвания клиничната значимост на получените данни за ефикасността не е установена, вземайки предвид степента на лечебния ефект в сравнение с големия плацебо ефект и неясните ефекти относно психо-социалното функциониране. Липсват дългосрочни данни по отношение на ефикасността и безопасността на арипипразол при това променливо разстройство.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ABILIFY в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполарно афективно разстройство тип I (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Арипипразол се абсорбира добре, като пикови плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 до 5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пре-системен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност при таблетната форма е 87 %. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

### Разпределение

Арипипразол се разпределя широко в целия организъм, като привидният обем на разпределение е 4,9 l/kg, показващ екстензивното екстраваскуларно разпределение. При терапевтични концентрации арипипразол и дехидро-арипипразол се свързват със серумните протеини, предимно с албумина, повече от 99 %.

### Биотрансформация

Арипипразол се метаболизира активно в черния дроб, чрез три биотрансформационни пътя: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. В *in vitro* проучвания ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е лекарствен продукт, наполовина разпределящ се предимно в системната циркулация. При стационарно състояние дехидро-арипипразол, който е активен метаболит, представлява около 40 % от AUC на арипипразол в плазмата.

### Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързи метаболизатори на CYP2D6 и около 146 часа при бавни метаболизатори на CYP2D6.

Общия телесен клирънс на арипипразол е 0,7 ml/min/kg, като той е предимно чернодробен.

След еднократна перорална доза [<sup>14</sup>C]-маркиран арипипразол, около 27 % от приетата радиоактивност се открива в урината, а около 60 % в изпражненията. По-малко от 1 % от непроменения арипипразол се екскретира с урината, около 18 % се откриват в изпражненията в непроменен вид.

### Перорален разтвор

Арипипразол се абсорбира добре, когато се приема като перорален разтвор. В еквивалентни дози пиковите плазмени концентрации на арипипразол ( $C_{max}$ ) от разтвора са по-високи, но системната експозиция (AUC) е еквивалентна на таблетките. В едно сравнително проучване за бионаличност, в което се сравнява фармакокинетиката на 30 mg арипипразол като перорален разтвор и 30 mg арипипразол таблетки при здрави индивиди, съотношението разтвор към таблетки средни геометрични ( $C_{max}$ ) стойности е 122 % (n = 30). Фармакокинетиката на единична доза арипипразол е линейна и дозопропорционална.

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години е подобна на тази при възрастни пациенти след коригиране на разликата в телесното тегло.

### Фармакокинетика при специални групи пациенти

#### *Старческа възраст*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави възрастни доброволци и по-млади индивиди, както и някакви забележими ефекти на възрастта при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

#### *Пол*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени, както и някакви забележими ефекти на пола при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

#### *Тютюнопушене*

Популационната фармакокинетична оценка не е установила клинично значими ефекти при пушене във фармакокинетиката на арипипразол.

#### *Раса*

Популационната фармакокинетична оценка не показва доказателства за свързани с расата различия във фармакокинетиката на арипипразол.

#### *Бъбречно увреждане*

Установено е, че фармакокинетичните свойства на арипипразол и дехидро-арипипразол при пациенти с тежко бъбречно заболяване са сходни с тези при млади здрави индивиди.

#### *Чернодробно увреждане*

В проучване с еднократна доза при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (класове А, В и С по Child-Pugh) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но в проучването са били включени само 3 пациента с клас С чернодробна цироза, което е недостатъчно за правенето на заключение относно техния метаболитен капацитет.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за безопасност не са показали никакъв специфичен отрицателен ефект при хора на базата на конвенционални проучвания върху фармакологията на безопасността, токсичността при многократното приложение, генотоксичността, канцерогенността и репродуктивната токсичност и токсичността на развитието.

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при хора, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: дозозависима адренкортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове при 104-седмично приложение на дози от 20 mg/kg/ден до 60 mg/kg/ден (от 3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове при доза 60 mg/kg/ден (10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчителната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксилираните метаболити на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 mg/kg/ден до 125 mg/kg/ден (от 1 до 3 пъти спрямо средната стационарна AUC на максималната препоръчителна клинична доза или от 16 до 81 пъти максималната препоръчителна доза при хора на база mg/m<sup>2</sup>). Освен това концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg на ден не са повече от 6 % от концентрациите, установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване, и са под техните граници (6 %) на *in vitro* разтворимост.

При млади плъхове и кучета токсичността на арипипразол при проучвания с многократно прилагане е сравнима с токсичността при възрастни животни, като не са наблюдавани невротоксичност или нежелани ефекти, засягащи растежа.

Въз основа на резултатите от пълните стандартни тестове за генотоксичност е установено, че арипипразол не е генотоксичен. При проучвания върху репродуктивната токсичност е установено, че арипипразол не уврежда фертилитета. Късна токсичност, включително дозозависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект, е наблюдавана при плъхове при дози, водещи до субтерапевтични концентрации (въз основа на AUC), и при зайци при дози, водещи до концентрации 3 и 11 пъти спрямо средната AUC при достигане на стационарно състояние, при максималната препоръчителна доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези, провокиращи късна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Динатриев едетат  
Фруктоза  
Глицерин  
Млечна киселина  
Метил парахидроксибензоат (E 218)  
Пропиленгликол  
Пропил парахидроксибензоат (E 216)  
Натриев хидроксид  
Захароза  
Пречистена вода  
Портокалов аромат

### **6.2 Несъвместимости**

Пероралният разтвор не трябва да се разрежда с други течности или да се смесва с храна преди прием.

### **6.3 Срок на годност**

3 години  
След първото отваряне: 6 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.  
За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилки от PET с полипропиленова, безопасна за деца капачка, съдържащи 50 ml, 150 ml или 480 ml в една бутилка.

Всяка кутия съдържа 1 бутилка и разграфена полипропиленова мерителна чашка с интервал на градуиране от 2,5 ml, както и калибриран полипропиленов капкомер от полиетилен с ниска плътност с интервал на градуиране от 0,5 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 юни 2004 г.  
Дата на последно подновяване: 04 юни 2009 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ABILIFY 7,5 mg/ml инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 7,5 mg арипипразол (aripiprazole). Всеки флакон съдържа 9,75 mg арипипразол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Прозрачен, безцветен, воден разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

ABILIFY инжекционен разтвор е показан за бързо овладяване на симптомите на ажитация и нарушения в поведението при възрастни пациенти с шизофрения или с манийни епизоди на биполарно афективно разстройство тип I, когато пероралното лечение не е уместно.

Лечението с ABILIFY инжекционен разтвор трябва да се преустанови веднага щом това е клинично възможно, като се започне прилагането на перорална форма на арипипразол.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната начална доза ABILIFY инжекционен разтвор е 9,75 mg (1,3 ml), прилаган като еднократна мускулна инжекция. Ефективната доза ABILIFY инжекционен разтвор е от 5,25 mg до 15 mg като еднократна инжекция. Може да се прилага и по-ниска доза от 5,25 mg (0,7 ml), въз основа на индивидуалната клинична картина, при което трябва да се вземат под внимание вече приложените лекарствени продукти като поддържащо или акутно лечение (вж. точка 4.5).

Втора инжекция може да се постави 2 часа след първата, в зависимост от индивидуалната клинична картина, като не се поставят повече от три инжекции за период от 24 часа.

Максималната дневна доза арипипразол е 30 mg (това включва всички форми на ABILIFY).

Ако е показано дългосрочно лечение с перорален арипипразол, виж Кратката характеристика на ABILIFY таблетки, ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, или ABILIFY перорален разтвор.

#### Специални популации

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ABILIFY инжекционен разтвор при деца и юноши на възраст от 0 до 17 години все още не е установена. Липсват данни.

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При тези пациенти е необходимо повишено внимание при определяне на дозата. Въпреки това при пациенти с тежко чернодробно увреждане максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не е установена безопасността и ефикасността на ABILIFY за лечение на шизофрения или манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при пациенти на и над 65 годишна възраст. В резултат на по-голямата чувствителност на тази популация, започването на лечение с по-ниски дози трябва да се има предвид в случаите, когато това е клинично оправдано (вж. точка 4.4).

#### *Пол*

Не е необходимо промяна на дозата при пациентите от женски пол в сравнение с тези от мъжки (вж. точка 5.2).

#### *Пушене*

Имайки предвид метаболитния път на арипипразол, не се налага промяна на дозата при пушачи (вж. точка 4.5).

#### *Адаптиране на дозата поради взаимодействия*

В случай на едновременна употреба на арипипразол със силни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 дозата на арипипразол трябва да се намали. При спиране на лечението с инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 (изваждането им от комбинираното лечение) дозата на арипипразол трябва да се повиши (вж. точка 4.5).

При едновременното приложение на арипипразол със силни индуктори на CYP3A4 дозата на арипипразол трябва да се повиши. При спиране на лечението с индуктори на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение) дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчителна доза (вж. точка 4.5).

#### Начин на приложение

ABILIFY инжекционен разтвор е за интрамускулно приложение.

За да се засили абсорбцията и се минимизира вариабилността, се препоръчва инжекция в делтоидната област или дълбоко в мускула *gluteus maximus*, като се избягват адипозните области.

ABILIFY инжекционен разтвор не трябва да се прилага венозно или подкожно.

Той е готов за употреба и е предназначен само за краткосрочно приложение (вж. точка 5.1).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Ефективността на ABILIFY инжекционен разтвор при пациенти с агитация и нарушения в поведението не е установена при други условия освен при шизофрения и манийни епизоди на

биполярно афективно разстройство тип I.

Едновременното приложение на инжекционни антипсихотици и парентерален бензодиазепин може да бъде свързано с крайно седиране и потискане на кардио-респираторната дейност. Ако е необходимо да се приложи парентерално лечение с бензодиазепин като допълнение към арипипразол инжекционен разтвор, пациентите трябва да се контролират за свръх седиране и ортостатична хипотензия (вж. точка 4.5).

Пациенти, получаващи ABILIFY инжекционен разтвор, трябва да се наблюдават за ортостатична хипотензия. Редовно трябва да се следи кръвното налягане, пулса, дишането и степен на съзнание.

Безопасността и ефикасността на ABILIFY инжекционен разтвор не са оценявани при пациенти с интоксикация от алкохол или лекарствени продукти (независимо дали лекарствата са били предписани или са неодобри за употреба).

По време на антипсихотично лечение подобряването на клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици, като през този период пациентите трябва да бъдат под постоянно наблюдение.

### Суицидност

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психическите заболявания и афективните разстройства и в някои случаи за него се съобщава скоро след започване или след смяна на лечението с антипсихотици, включително и с арипипразол (вж. точка 4.8). Лечението с антипсихотици трябва да се съпътства с внимателно наблюдение на високорисковите пациенти.

### Сърдечносъдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечносъдово заболяване (прекаран инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване, условия, които биха довели до предразположение на пациентите към хипотония (обезводняване, хиповолемиа и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или към хипертония, в това число ускорена или злокачествена. Съобщени са случаи на венозен тромбемболизъм (ВТЕ) при пациенти, приемащи антипсихотични средства. Тъй като при тези пациенти често се наблюдават придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори следва да бъдат идентифицирани преди и по време на терапията с арипипразол и да се предприемат превантивни мерки (вж. точка 4.8).

### Удължаване на QT интервала

В клинични изпитвания на лечение с перорален арипипразол честотата на QT удължаване е била сравнима с плацебо. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилен анамнез за удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8).

### Тардивна дискинезия

В клинични проучвания в продължение на една година или по-малко случаите на необходимост от лечение на появили се дискинезии по време на лечението с арипипразол не са чести. При появата на признаци и симптоми на тардивна дискинезия при пациенти на лечение с арипипразол трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). Тези симптоми може временно да се влошат или да се появят, дори след спиране на лечението.

### Други екстрапирамидни симптоми

В клинични проучвания на арипипразол при деца са наблюдавани акатизия и паркинсонизъм. При появата на признаци и симптоми на други EPS при пациенти, приемащи арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата и внимателно клинично наблюдение.

### Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързани с антипсихотици. В клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Съобщава се също така обаче и за повишени стойности на креатин фосфокиназа и рабдомиолиза не непременно във връзка с NMS. Ако пациент развие признаци или симптоми, характерни за NMS, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични прояви на NMS, приемът на всички антипсихотици, включително арипипразол, трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

### Гърчове

В клинични проучвания са докладвани нечести случаи на гърчове по време на лечение с арипипразол. Ето защо арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, прекарвали в миналото епизоди на гърчове или състояния, свързани с гърчове (вж. точка 4.8).

### Възрастни пациенти с психоза, свързана с деменция

#### *Повишена смъртност*

В три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол при възрастни пациенти (n = 938, средна възраст 82,4 години, диапазон: от 56 до 99 години) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите, лекувани с арипипразол, са били изложени на по-голям риск от смъртност в сравнение с групата с плацебо. Смъртността при лекуваните с арипипразол пациенти е била 3,5 % в сравнение с 1,7 % при групата с плацебо. Макар че причините за смъртта са били различни, повечето са били свързани със сърдечносъдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

#### *Цереброваскуларни нежелани реакции*

В същите проучвания се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 години, диапазон: от 78 до 88 години). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции в сравнение с 0,6 % плацебо-лекувани пациенти. Разликата не е статистически значима. В едно клинично проучване с фиксирана доза обаче се съобщава за значима връзка между дозата и отговора и цереброваскуларните нежелани реакции при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на пациенти с психоза, свързана с деменция.

### Хипергликемия и захарен диабет

Има съобщения за хипергликемия, в някои случаи прекомерна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома, или смърт при пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително арипипразол. Рисковите фактори, които могат да доведат пациентите до тежки усложнения, включват затлъстяване и предишни заболявания от диабет в семейството. В клинични проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет), или по

отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни рискови данни за свързани с хипергликемията нежелани реакции при пациентите, лекувани с арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и арипипразол, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се контролира поради опасност от влошаване на глюкозния контрол (вж. точка 4.8).

### Свърхчувствителност

При арипипразол могат да възникнат реакции на свърхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

### Увеличаване на теглото

Увеличаване на теглото се наблюдава често при болни от шизофрения и биполарна мания поради съпътстващи заболявания, използване на антипсихотици, за които се знае, че водят до увеличено тегло, нездравословен начин на живот, като може да се стигне до тежки усложнения. За увеличаване на теглото се съобщава в пост-маркетинговия период при пациенти, на които е предписан перорален арипипразол. Ако има такива случаи, те са обикновено при пациенти със значителни рискови фактори, например предишно заболяване от диабет, нарушения на щитовидната жлеза или аденом на хипофизата. В клинични изпитвания няма данни, че арипипразол предизвиква клинично значимо увеличаване на теглото при възрастни (вж. точка 5.1). В клинични проучвания при юноши с биполарна мания арипипразол се свързва с увеличаване на тегло след 4-седмично лечение. Юноши с биполарна мания трябва да се проследяват за увеличаване на теглото. Ако се наблюдава клинично значимо увеличение на теглото, трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. точка 4.8).

### Дисфагия

Езофагеален дисмотилитет и аспириране са свързани с употребата на антипсихотици, включително арипипразол. Арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

### Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите

Пациентите могат да изпитват повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможността за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Другите съобщени влечения включват: повишени сексуални желания, компулсивно пазаруване, неконтролируемо или компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Важно е лекарите, предписващи лекарството, да разпитват пациентите или техните болногледачи специално за развитието на ново или повишено влечение към хазарт, сексуални желания, компулсивно пазаруване, неконтролируемо или компулсивно преяждане, или други влечения по време на лечението с арипипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на разстройства в контрола на импулсите могат да са свързани с основното заболяване; въпреки това в някои случаи се съобщава за прекратяване на влеченията при намаляване на дозата или спиране на приема на лекарствения продукт. Разстройствата в контрола на импулсите могат да навредят на пациента и други хора, ако не бъдат разпознати. Обмислете намаляване на дозата или спиране на лекарството, ако пациентът развие подобни влечения, докато приема арипипразол (вж. точка 4.8).

### Натрий

ABILIFY инжекционен разтвор съдържа натрий. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## Пациенти със съпътстващ синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD)

Въпреки че биполярното афективно разстройство тип I и ADHD често са съпътстващи състояния, са налични много ограничени данни за безопасност при едновременното приложение на арипипразол и стимуланти. Поради тази причина тези лекарства трябва да се прилагат с особено внимание, когато са в комбинация.

## Падания

Арипипразол може да причини сънливост, постурална хипотония, моторна и сензорна нестабилност, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, когато се лекуват пациенти с по-висок риск, и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (напр. пациенти в старческа възраст или изтощени пациенти; вж. точка 4.2).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ABILIFY инжекционен разтвор. Информацията по-долу е получена от проучвания с перорален арипипразол.

Поради своя  $\alpha_1$ -адренергичен рецепторен антагонизъм арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти.

Поради основния ефект на арипипразол върху централната нервна система (ЦНС) е необходимо повишено внимание при прилагане на арипипразол в комбинация с алкохол или други лекарства, действащи върху ЦНС, с потенциална възможност за поява на нежелани лекарствени реакции, като седирание (вж. точка 4.8).

Трябва да се внимава много, ако арипипразол се прилага едновременно с лекарствени продукти, причиняващи удължаване на QT или електролитен дисбаланс.

## Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху ABILIFY инжекционен разтвор

Употребата на лоразепам инжекционен разтвор няма ефект върху фармакокинетиката на ABILIFY инжекционен разтвор, когато се прилагат заедно. При мускулно приложение на еднократна доза арипипразол (доза от 15 mg) на здрави индивиди, едновременно с мускулно приложение на лоразепам (доза от 2 mg), се наблюдава по-интензивно седирание при комбинацията, отколкото само с арипипразол.

Инхибиторите на стомашната киселинност,  $H_2$ -антагонистът фамотидин, намалява скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект няма клинична значимост. Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимните системи CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Ето защо при пушачи не се налага промяна на дозата.

### *Хинидин и други CYP2D6 инхибитори*

В клинично проучване на перорален арипипразол при здрави доброволци силният инхибитор на CYP2D6 (хинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107 %, докато стойността на  $C_{max}$  остава непроменена. AUC и  $C_{max}$  на дехидро арипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32 % и 47 %. При едновременното приложение на арипипразол с хинидин дозата на арипипразол трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

### *Кетоназол и други CYP3A4 инхибитори*

В клинично проучване на перорален арипипразол при здрави доброволци силният инхибитор

на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и  $C_{max}$  на арипипразол съответно с 63 % и 37 %. AUC и  $C_{max}$  на дехидро- арипипразол се повишават съответно със 77 % и 43 %. При CYP2D6 бавни метаболитатори едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол в сравнение с тези при CYP2D6 бързи метаболитатори. При едновременно приложение на кетоконазол или други силни инхибитори на CYP3A4 и арипипразол трябва да се направи оценка на съотношението полза/риск за пациента. При едновременна употреба на кетоконазол и арипипразол дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото намаляване на дозата (вж. точка 4.2). При преустановяване приема на CYP2D6 или CYP3A4 инхибитор дозата на арипипразол трябва да се повиши до тази, прилагана преди започване на комбинираното лечение. Когато слаби инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем) или CYP2D6 (напр. есциталограм) се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на плазмените концентрации на арипипразол.

#### *Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори*

След едновременно прилагане на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4, и перорален арипипразол на пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, измерените геометрични средни на  $C_{max}$  и AUC на арипипразол са били по-ниски със съответно 68 % и 73 % спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол (30 mg). Подобно на това, геометричните средни на  $C_{max}$  и AUC на дехидро- арипипразол след едновременно приложение с карбамазепин са били по-ниски съответно с 69 % и 71 % спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол. При едновременната употреба на арипипразол и карбамазепин дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при съпътстващата употреба на арипипразол и други индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, невирапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. При преустановяване на приема на силните CYP3A4 индуктори дозата на арипипразол трябва да се редуцира до препоръчителната доза.

#### *Валпроат и литий*

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол и поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато валпроат или литий се употребяват с арипипразол.

#### Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

Употребата на ABILIFY инжекционен разтвор няма ефект върху фармакокинетиката на лоразепам инжекционен разтвор, когато се прилагат заедно. При мускулно приложение на еднократна доза арипипразол (доза от 15 mg) на здрави индивиди, едновременно с мускулно приложение на лоразепам (доза от 2 mg), наблюдаваната ортостатична хипотензия е по-голяма при комбинацията, отколкото само с лоразепам.

В клинични проучвания перорални дози от 10 mg/ден до 30 mg/ден арипипразол не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Освен това арипипразол и дехидро-арипипразол не са показали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медириания метаболизъм *in vitro*. Ето защо не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медирирани от тези ензими.

При едновременното приложение на арипипразол с валпроат, литий или ламотригин не са наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий или ламотригин.

#### *Серотонинов синдром*

Съобщават се случаи на серотонинов синдром при пациенти, приемащи арипипразол, като

възможните признаци и симптоми, свързани с това състояние, могат да се появяват особено при съпътстваща употреба на серотонинергични лекарствени продукти, като например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин-норадреналин (SSRI/SNRI) или такива, за които е известно, че повишават концентрациите на арипипразол (вж. точка 4.8).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Не са провеждани съответни контролирани проучвания с арипипразол при бременни жени. Докладвани са конгенитални аномалии, обаче не може да се установи причинно-следствена връзка с арипипразол. Проучванията при животни не изключват възможността за поява на токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат съветвани да осведомят лекуващия лекар в случай на поява на бременност или ако планират такава по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчните данни за безопасност при хора и резултатите, получени от репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза ясно оправдава потенциалния риск за плода.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случай на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точка 4.8).

##### Кърмене

Метаболитите на арипипразол се екскретират в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/преустанови терапия с арипипразол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

##### Фертилитет

Арипипразол не уврежда фертилитета въз основа на данни от проучвания за репродуктивна токсичност.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Арипипразол повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини в резултат на потенциалните ефекти върху нервната система и зрението като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение, диплопия (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в плацебо контролирани проучвания са гадене, световъртеж и сомнолентност, всяка появяваща се при повече от 3 % от пациентите, лекувани с арипипразол инжекционен разтвор.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с арипипразол, са изброени в таблица по-долу. Таблицата се основава на нежелани събития, докладвани по време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба.

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, не може да бъде определена, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Следователно честотата на тези нежелани събития се определя като „с неизвестна честота“.

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, алергичен пруритус или уртикария)
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		Хиперпролактинемия Понижен пролактин в кръвта	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия
<b>Психични нарушения</b>	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Хазартна зависимост Разстройство в контрола на импулсите Преяждане Компулсивно пазаруване Пориомания Агресия Възбуда Нервност
<b>Нарушения на нервната система</b>	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal“, Серотонинов синдром Нарушение на говора
<b>Нарушения на очите</b>	Замъглено зрение	Диплопия Фотофобия	Окулогична криза

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Сърдечни нарушения</b>		Тахикардия	Внезапна смърт, необяснима Torsades de pointes Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
<b>Съдови нарушения</b>		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане	Сухота в устата	Панкреатит Дисфагия Диария Кореман дискомфорт Стомашен дискомфорт
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция Хиперхидроза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Инконтиненция на урина Задържане на урина
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			Синдром на отнемане при новородени (вж. точка 4.6)
<b>Нарушения на репродуктивната система и гърдите</b>			Приапизъм
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Умора		Нарушения в терморегулацията (например хипотермия, пирексия) Болка в гърдите Периферен оток

	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<b>Изследвания</b>		Повишено диастолично кръвно налягане	Намаляване на теглото Увеличаване на теглото Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена алкална фосфатаза Удължен QT интервал Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флуктуация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Възрастни

##### *Екстрапирамидни симптоми (EPS)*

*Шизофрения:* в дългосрочно, 52-седмично контролирано проучване при пациенти на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия, в сравнение с пациентите, лекувани с халоперидол (57,3 %). В дългосрочно, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 19 % и съответно 13,1 % при пациентите от групата на плацебо. В друго дългосрочно 26-седмично контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 14,8 % и съответно 15,1 % при пациентите на лечение с оланзапин.

*Манийни епизоди на биполарно афективно разстройство тип I:* в 12-седмично контролирано проучване честотата на EPS е била 23,5 % при пациентите на лечение с арипипразол и 53,3 % при пациентите на лечение с халоперидол. В друго 12-седмично проучване честотата на EPS е била 26,6 % при пациентите на лечение с арипипразол и 17,6 % при пациентите на лечение с литий. В дългосрочната, 26-седмична поддържаща фаза на плацебо контролирано проучване честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 18,2 % и 15,7 % при пациентите от групата на плацебо.

##### *Акатизия*

В плацебо контролирани проучвания честотата на акатизия при пациенти с биполарно разстройство е била 12,1 % при лекуваните с арипипразол и 3,2 % при групата на плацебо. При пациентите с шизофрения честотата на акатизия е била 6,2 % при лекуваните с арипипразол и 3,0 % при групата на плацебо.

##### *Дистония*

Реакция, свързвана с лекарствения клас: симптомите на дистония, удължени абнормни контракции на мускулни групи, могат да се появят при чувствителни индивиди по време на първите няколко дни на лечение. Симптомите на дистония включват спазъм на вратните мускули, понякога прогресиращ до стягане в гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да се появят и при ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежки при по-мощните и при прилаганите в по-високи дози антипсихотици от първо поколение. Повишен риск от остра дистония се наблюдава при мъжете и при по-младите възрастови групи.

##### *Пролактин*

В клинични проучвания за одобрените показания и в постмаркетинговия период при

използване на арипипразол се наблюдава както увеличение, така и намаление на серумния пролактин в сравнение с изходното ниво (точка 5.1).

#### *Лабораторни параметри*

При сравнението на арипипразол и плацебо по отношение на броя пациенти, при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните параметри (вж. точка 5.1.), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно, е наблюдавано при 3,5 % от пациентите на лечение с арипипразол в сравнение 2,0 % от пациентите на плацебо.

#### *Хазартна зависимост и други разстройства в контрола на импулсите*

Възможна е поява на хазартна зависимост, хиперсексуалност, компулсивно пазаруване и неконтролируемо или компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

В клинични проучвания с ABILIFY инжекционен разтвор не са докладвани случаи на предозиране, свързано с нежелани реакции. Необходимо е внимание, за да се избегне неволно инжектиране на този лекарствен продукт в кръвоносен съд. След всяко потвърдено или подозирано предозиране/неволно интравенозно приложение е необходимо внимателно наблюдение на пациента и, ако се развият някакви потенциално сериозни медицински признаци или симптоми, е необходимо проследяване, което трябва да включва продължително електрокардиографско наблюдение. Медицинското наблюдение и проследяване трябва да продължи, докато пациентът се възстанови.

#### Признаци и симптоми

В клинични проучвания и от пост-маркетингов опит е установено, че случайното или умишлено остро предозиране само с арипипразол при възрастни пациенти, за които е съобщено, че са приели приблизително дози до 1 260 mg, не е довело до фатални последици. Наблюдаваните симптоми и признаци с потенциално клинично значение включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. Освен това има съобщения за инцидентно предозиране само с арипипразол (достигащо до 195 mg) при деца без фатални последици. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка включват безсъние, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

#### Лечение при предозиране

Лечението при предозиране трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и назначаването на симптоматично лечение. Трябва да се има предвид вероятността от употребата на няколко лекарствени средства. Ето защо е необходим незабавен контрол на сърдечносъдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване и наблюдение на пациента до неговото пълно възстановяване.

Активен въглен (50 g), приложен до 1 час след приема на арипипразол, намалява  $C_{max}$  на арипипразол с около 41 % и AUC с около 51 %, което предполага възможност за лечение на предозирането с активен въглен.

## Хемодиализа

Въпреки че няма данни относно ефекта на хемодиализата при лечение на предозирането с арипипразол, не се очаква хемодиализата да се окаже полезна в този случай, тъй като арипипразол се свързва във висока степен с плазмените протеини.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX12

#### Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполарно афективно разстройство тип I се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите D<sub>2</sub> и серотониновите 5-HT<sub>1A</sub> рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите 5-HT<sub>2A</sub> рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, серотониновите 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D<sub>4</sub>, серотониновите 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>7</sub>, алфа1-адренергичните и H<sub>1</sub> хистаминовите рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно захващане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол.

Дози арипипразол от 0,5 mg до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозозависимо намаляване на свързването с <sup>11</sup>C-раклоприд, специфичен D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторен лиганд, в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Ажитация при шизофрения и биполарно афективно разстройство тип I при пациенти с ABILIFY инжекционен разтвор*

В две краткосрочни (24-часови), плацебо-контролирани проучвания с участието на 554 възрастни пациенти с шизофрения, показващи агитация и смущения в поведението, ABILIFY инжекционен разтвор се свързва със статистически значимо по-голямо подобрене на симптомите на агитация/поведение в сравнение с плацебо и този резултат е сходен като при прилагане на халоперидол.

В едно краткосрочно (24-часово), плацебо-контролирано проучване с участието на 291 болни с биполарно афективно разстройство тип I, показващи агитация и смущения в поведението, ABILIFY инжекционен разтвор е показал статистически значимо по-голямо подобрене на симптомите на агитация/поведение в сравнение с плацебо и сходен на референтното рамо с лоразепам. Наблюдаваното средно подобрене спрямо изходните с оценки по PANSS Excitement Component score към 2-рия час като основен показател е било 5,8 за плацебо, 9,6 за лоразепам и 8,7 за ABILIFY инжекционен разтвор. При субпопулационни анализи на пациенти със смесени епизоди или на пациенти с тежка агитация е наблюдавана подобна тенденция на ефикасност в цялата популация, но статистическа значимост не можа да бъде установена поради намаленият обхват на извадката.

##### *Шизофрения при пациенти с перорален арипипразол*

В три краткотрайни (от 4 до 6 седмици), плацебо-контролирани проучвания, включващи

1 228 възрастни пациента с шизофрения, проявяваща се с позитивни и негативни симптоми, пероралният арипипразол е показал статистически значимо по-голямо подобрене на психичните симптоми в сравнение с плацебо.

Арипипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрене при дългосрочно лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При проучване, контролирано с халоперидол, броят на пациентите, при които отговорът спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52-седмици, е сходен при двете групи (перорален арипипразол 77 % и халоперидол 73 %). По отношение на броя пациенти, завършили проучването, при групата на перорален арипипразол той е значително по-голям (43 %), в сравнение с перорален халоперидол (30 %). Резултатите от скалите, използвани за проследяване на вторичните критерии, включително PANSS и скалата на Монтгомъри-Асберг за оценка на депресия (MADRS), показват значително подобрене спрямо халоперидол.

В 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизирани пациенти с хронична шизофрения перорален арипипразол е показал значително по-голямо редуциране на честотата на пристъпите: 34 % при групата на перорален арипипразол и 57 % при плацебо.

#### *Увеличаване на теглото*

В клинични проучвания пероралният арипипразол не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойно-сляпо, мулти-национално, сравнително проучване с оланзапин при 314 възрастни пациента с шизофрения, в което увеличението на теглото е първична крайна точка, значително по-малко пациенти са имали най-малко 7 % увеличение на теглото, спрямо изходните стойности (например увеличение на теглото с най-малко 5,6 kg при средно изходно тегло ~80,5 kg) при групата на перорален арипипразол (n = 18 или 13 % от оценените пациенти) в сравнение с перорален оланзапин (n = 45 или 33 % от оценените пациенти).

#### *Липидни параметри*

При обобщен анализ на липидните параметри от плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни няма данни, че арипипразол причинява клинично значими промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, липопротеините с висока плътност (HDL) и липопротеините с ниска плътност (LDL).

#### *Пролактин*

Нивата на пролактин са оценявани във всички проучвания за всички дози арипипразол (n = 28,242). Случаите на хиперпролактинемия или увеличаване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол (0,3 %), са равни на тези при плацебо (0,2 %). При пациенти, които приемат арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 42 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 34 дни.

Случаите на хипопрولاктинемия или намаляване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол, са 0,4 % в сравнение с 0,02 % при пациенти, лекувани с плацебо. При пациенти, получаващи арипипразол, медианата на времето до настъпване на ефект е 30 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 194 дни.

#### *Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I с перорален арипипразол*

В две 3-седмични, плацебо контролирани изпитвания на монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на маниийните симптоми за 3 седмици. Тези изпитвания са включвали пациенти със или без психотични симптоми и със или без бързо циклично протичане.

В едно 3-седмично, плацебо контролирано проучване на монотерапия с фиксирана доза при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство тип I арипипразол не е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо.

В две 12-седмични, контролирани с плацебо и активно вещество изпитвания на монотерапия при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно афективно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект, сравним с литий или халоперидол, на 12-та седмица. Арипипразол е показал и достигане на симптоматична ремисия на манията на 12-та седмица при част от пациентите, сравнима с тази при литий и халоперидол.

В едно 6-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти с маниен или смесен епизод на биполярно афективно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, които частично не се повлияват от монотерапия с литий или валпроат при терапевтични серумни нива за 2 седмици, добавянето на арипипразол като адювантно лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на маниейните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

В едно 26-седмично, плацебо контролирано проучване със 74-седмично продължение при маниейни пациенти, постигнали ремисия с арипипразол по време на стабилизационната фаза преди рандомизация, арипипразол е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на биполярни рецидиви, предимно за предотвратяване на мания, но не е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на рецивите на депресия.

В едно 52-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти с биполярно афективно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, които са достигнали стабилна ремисия (скала на Young за оценка на мания [YMRS] и MADRS с общ скор  $\leq 12$ ) на арипипразол (от 10 mg/ден до 30 mg/ден), добавен към литий или валпроат за 12 последователни седмици, добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо с 46 % понижен риск при превенция на биполярен рецидив (коефициент на риск 0,54) и 65 % понижен риск при превенция на рецидив на мания (коефициент на риск 0,35) спрямо добавеното плацебо, но не е показал превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо в измерителя на вторичния резултат, оценките по скалата „Глобално клинично впечатление – биполярна версия (CGI-BP) за тежест на заболяването (SOI; мания). В това проучване избраните от изследователите пациенти са били на отворена монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизирани за поне 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението. Стабилизирани пациенти след това са били рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнозаслепени арипипразол или плацебо. Четири подгрупи със стабилизатори на настроението са били оценени в рандомизираната фаза: арипипразол + литий; арипипразол + валпроат; плацебо + литий; плацебо + валпроат. Степените по Kaplan-Meier за рецидив на епизод на настроението за рамото с допълнителна терапия са били съответно 16 % за арипипразол + литий и 18 % за арипипразол + валпроат, сравнени с 45 % за плацебо + литий и 19 % за плацебо + валпроат.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ABILIFY в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполярно афективно разстройство тип I (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Арипипразол, приложен интрамускулно като еднократна доза на здрави индивиди, се абсорбира добре и има пълна бионаличност от 100 %. AUC на арипипразола през първите 2 часа след мускулната инжекция е с 90 % по-висока от AUC след същата доза като таблетки; системната експозиция в общи линии е сходна между двете форми. В 2 изпитвания на здрави индивиди средни пикови плазмени концентрации се постигат 1 и 3 часа след приема

## Разпределение

Въз основа на резултатите от изпитванията с перорално приложение на арипипразол, арипипразол е широко разпределен в целия организъм, като привидният обем на разпределение е 4,9 l/kg, показващ екстензивното екстравакуларно разпределение. При терапевтични концентрации арипипразол и дехидро-арипипразол се свързват със серумните протеини, предимно с албумина, повече от 99 %.

## Биотрансформация

Арипипразол се метаболизира активно в черния дроб, чрез три биотрансформационни пътя: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. В *in vitro* проучвания ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е лекарствен продукт, наполовина разпределящ се предимно в системната циркулация. При стационарно състояние дехидро-арипипразол, който е активен метаболит, представлява около 40 % от AUC на арипипразол в плазмата.

## Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързи метаболизатори на CYP2D6 и около 146 часа при бавни метаболизатори на CYP2D6.

Общия телесен клирънс на арипипразол е 0,7 ml/min/kg, като той е предимно чернодробен.

След еднократна перорална доза [<sup>14</sup>C]-маркиран арипипразол, около 27 % от приетата радиоактивност се открива в урината, а около 60 % в изпражненията. По-малко от 1 % от непроменения арипипразол се екскретира с урината, около 18 % се откриват в изпражненията в непроменен вид.

## Фармакокинетика при специални групи пациенти

### *Старческа възраст*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави възрастни доброволци и по-млади индивиди, както и някакви забележими ефекти на възрастта при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

### *Пол*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени, както и някакви забележими ефекти на пола при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

### *Тютюнопушене*

Фармакокинетичната оценка на перорален арипипразол върху популацията не разкри доказателства за клинично значими ефекти от тютюнопушенето върху фармакокинетиката на арипипразол.

### *Раса*

Популационната фармакокинетична оценка не показва доказателства за свързани с расата различия във фармакокинетиката на арипипразол.

### *Бъбречно увреждане*

Установено е, че фармакокинетичните свойства на арипипразол и дехидро-арипипразол при пациенти с тежко бъбречно заболяване са сходни с тези при млади здрави индивиди.

### *Чернодробно увреждане*

В проучване с еднократна доза при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (класове

A, B и C по Child-Pugh) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но в проучването са били включени само 3 пациента с клас C чернодробна цироза, което е недостатъчно за правенето на заключение относно техния метаболитен капацитет.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на ABILIFY инжекционен разтвор се понася добре и не предизвиква директна токсичност в органите при плъхове или маймуни след многократни приеми при системни експозиции (AUC), които са съответно 15 и 5 пъти повече от максималната препоръчителна доза от 30 mg, приложена мускулно при хора. При интравенозни изпитвания за репродуктивна токсичност не са наблюдавани нови проблеми, свързани с безопасността, при експозиции на майката до 15 (плъх) и 29 (заяк) пъти повече, отколкото експозицията при хора на доза от 30 mg.

Неклиничните данни за безопасност не са показали някакъв специфичен риск при хора на базата на конвенционални проучвания с перорален арипипразол върху фармакологията на безопасността, токсичността при многократното приложение, генотоксичността, канцерогенността и репродуктивната токсичност и токсичността на развитието.

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при хора, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: дозозависима адренкортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове при 104-седмично приложение на дози от 20 mg/kg/ден до 60 mg/kg/ден (от 3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове при доза 60 mg/kg/ден (10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчителната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксилираните метаболити на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 mg/kg/ден до 125 mg/kg/ден (от 1 до 3 пъти спрямо средната стационарна AUC на максималната препоръчителна клинична доза или от 16 до 81 пъти максималната препоръчителна доза при хора на база mg/m<sup>2</sup>). Освен това концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg на ден не са повече от 6 % от концентрациите, установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване, и са под техните граници (6 %) на *in vitro* разтворимост.

При млади плъхове и кучета токсичността на арипипразол при проучвания с многократно прилагане е сравнима с токсичността при възрастни животни, като не са наблюдавани невротоксичност или нежелани ефекти, засягащи растежа.

Въз основа на резултатите от пълните стандартни тестове за генотоксичност е установено, че арипипразол не е генотоксичен. При проучвания върху репродуктивната токсичност е установено, че арипипразол не уврежда фертилитета. Късна токсичност, включително дозозависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект, е наблюдавана при плъхове при дози, водещи до субтерапевтични концентрации (въз основа на AUC), и при зайци при дози, водещи до концентрации 3 и 11 пъти спрямо средната AUC при достигане на стационарно състояние, при максималната препоръчителна доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези, провокиращи късна токсичност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

## **6.1 Списък на помощните вещества**

Сулфбутил β-циклодекстрин (SBECD)

Винена киселина

Натриев хидроксид

Вода за инжекции

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

18 месеца

След отваряне: разтворът да се използва веднага.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Всяка кутия съдържа един стъклен флакон тип I за еднократна употреба, с гумена запушалка от бутил и разкъсваща се алуминиева капачка.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/276/036

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 юни 2004 г.

Дата на последно подновяване: 04 юни 2009 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Elaipharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis  
06560 Valbonne  
Франция

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 5 mg таблетки  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 5 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетки

14 × 1 таблетки  
28 × 1 таблетки  
49 × 1 таблетки  
56 × 1 таблетки  
98 × 1 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

abilify 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 5 mg таблетки  
aripiprazole

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Otsuka

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 10 mg таблетки  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 10 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетки

14 × 1 таблетки  
28 × 1 таблетки  
49 × 1 таблетки  
56 × 1 таблетки  
98 × 1 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

abilify 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 10 mg таблетки  
aripiprazole

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Otsuka

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 15 mg таблетки  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 15 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетки

14 × 1 таблетки  
28 × 1 таблетки  
49 × 1 таблетки  
56 × 1 таблетки  
98 × 1 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

abilify 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 15 mg таблетки  
aripiprazole

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Otsuka

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 30 mg таблетки  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 30 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетки

14 × 1 таблетки  
28 × 1 таблетки  
49 × 1 таблетки  
56 × 1 таблетки  
98 × 1 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

abilify 30 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 30 mg таблетки  
aripiprazole

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Otsuka

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 10 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа аспартам и лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетки, диспергиращи се в устата

14 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата

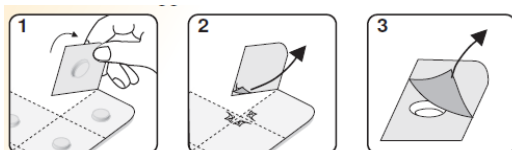
28 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата

49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение



**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)  
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)  
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

abilify 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
aripiprazole

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Otsuka

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 15 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа аспартам и лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетки, диспергиращи се в устата

14 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата

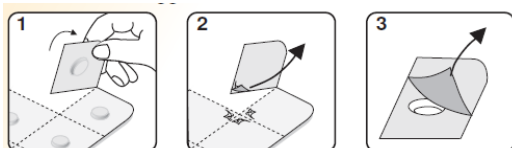
28 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата

49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение



**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)  
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)  
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

abilify 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
aripiprazole

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Otsuka

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 30 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа аспартам и лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетки, диспергиращи се в устата

14 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата

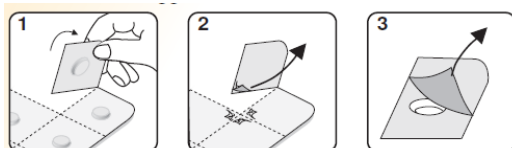
28 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата

49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение



**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)  
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)  
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

abilify 30 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
aripiprazole

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Otsuka

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 1 mg/ml перорален разтвор  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml съдържа 1 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа фруктоза, захароза, E218 и E216.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Перорален разтвор

50 ml перорален разтвор  
150 ml перорален разтвор  
480 ml перорален разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Да се използва до 6 месеца след първото отваряне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Картонена опаковка:

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/276/033 - 50 ml бутилка  
EU/1/04/276/034 - 150 ml бутилка  
EU/1/04/276/035 - 480 ml бутилка

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Картонена опаковка: abilify 1 mg/ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ABILIFY 7,5 mg/ ml инжекционен разтвор  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml съдържа 7,5 mg арипипразол. Всеки флакон съдържа 9,75 mg в 1,3 ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: сулфобутилтер в-циклодекстрин, винена киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

1 флакон  
9,75 mg/1,3 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/276/036

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ABILIFY 7,5 mg/ml инжекционен разтвор  
aripiprazole

i.m. приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

9,75 mg/1,3 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**ABILIFY 5 mg таблетки**  
**ABILIFY 10 mg таблетки**  
**ABILIFY 15 mg таблетки**  
**ABILIFY 30 mg таблетки**

арипипразол (aripiprazole)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ABILIFY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY
3. Как да приемате ABILIFY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ABILIFY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява ABILIFY и за какво се използва

ABILIFY съдържа активното вещество арипипразол, което принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. То се използва за лечение на възрастни и юноши на и над 15 години, страдащи от заболяване, характеризиращо се със симптоми като чуване, виждане или усещане на неща, които реално не съществуват, подозрителност, погрешни убеждения, объркан (несвързан) говор и поведение, както и отегчение. Хората в такова състояние също могат да изпаднат в депресия, да изпитват чувство на вина, тревожност или напрежение.

ABILIFY се използва за лечение на възрастни и юноши на и над 13 години, които страдат от заболяване, характеризиращо се със симптоми като усещане за приповдигнатост, свръхенергия, нужда от много по-малко сън от обикновено, много бързо говорене с надпреварващи се идеи и понякога тежка раздразнителност. При възрастни също предотвратява възобновяването на тези симптоми при пациенти, които са се повлияли от лечението с ABILIFY.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY

#### Не приемайте ABILIFY

- ако сте алергични към арипипразол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

#### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете ABILIFY.

Суицидни мисли и поведение са били докладвани по време на лечение с това лекарство. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате мисли или намерения за самонараняване преди или след приема на ABILIFY.

Преди лечение с ABILIFY уведомете Вашия лекар, ако страдате от:

- висока кръвна захар (характеризираща се със симптоми като прекомерна жажда, извънредно големи количества урина, увеличен апетит, чувство на слабост) или имате предишни заболявания от диабет в семейството
- пристъпи (припадъци), тъй като Вашият лекар може да прояви желание да Ви наблюдава по-задълбочено
- неволни, неправилни движения на мускулите, особено на лицето
- сърдечно-съдови заболявания (заболявания на сърцето и кръвообращението), фамилна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, инсулт или „мини“ инсулт, отклонение от нормалното кръвно налягане
- наличие на кръвни съсиреци или фамилни данни за такива, тъй като употребата на антипсихотични средства се асоциира с образуването на кръвни съсиреци
- прекомерно влечение към хазарт в миналото

Ако забележите увеличаване на теглото, развиете необичайни движения, изпитвате сомнолентност, която пречи на нормалните Ви ежедневни дейности, имате затруднения с гълтането или алергични симптоми, моля, уведомете Вашия лекар.

Ако Вие сте възрастен пациент и страдате от деменция (загуба на паметта или други умствени способности), Вие или Ваш близък трябва да уведомите Вашия лекар дали сте прекарвали инсулт или “микро” инсулт.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате мисли или чувства, които са насочени към самонараняване. Има съобщения за проява на мисли и опити за самоубийство по време на лечение с арипипразол.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако страдате от мускулна скованост или липса на гъвкавост, придружени с висока температура, изпотяване, променено психическо състояние или ускорен, или неравен сърдечен пулс.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или семейството Ви/болногледачът Ви забележите, че развивате влечение или непреодолимо желание да се държите по необичаен за Вас начин и не можете да устоите на импулса, подтика или изкушението да извършвате определени действия, с което може да навредите на себе си или на другите. Те се наричат разстройства в контрола на импулсите и може да включват поведение като пристрастеност към хазарт, преяждане или прекомерно харчене, необичайно силно сексуално желание или обсебване от сексуални мисли или чувства.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Това лекарство може да причини сънливост, спадане на кръвното налягане при изправяне, замаяване и промени във Вашата способност за движение и балансиране, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, особено ако сте пациент в старческа възраст или изпитвате известна немощ.

### **Деца и юноши**

Не използвайте това лекарство при деца и юноши под 13-годишна възраст. Не е известно дали е безопасно и ефикасно при тези пациенти.

### **Други лекарства и ABILIFY**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Лекарства, понижаващи кръвното налягане: ABILIFY може да увеличи ефекта на лекарствата, използвани за понижаване на кръвното налягане. Уверете се, че Вашия лекар знае, че приемате лекарства за контролиране на кръвното налягане.

Приемът на ABILIFY с някои лекарства може да означава, че ще е необходимо лекарят да

промени дозата на ABILIFY или на другите лекарства. Особено важно е да споменете за следното на Вашия лекар:

- лекарства за корекция на сърдечен ритъм (като хинидин, амиодарон, флекаинид)
- антидепресанти или билкови средства за лечение на депресия и тревожност (като флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, жълт кантарион)
- противогъбични лекарства (като итраконазол)
- кетоконазол (използван за лечение на синдром на Кушинг, когато организмът произвежда прекомерно количество кортизол)
- определени лекарства за лечение на ХИВ инфекции (като ефавиренц, невирапин, протеазни инхибитори, например индинавир, ритонавир)
- антиконвулсанти за лечение на епилепсия (като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)
- някои антибиотици, използвани за лечение на туберкулоза (рифабутин, рифампицин)

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции или да намалят ефекта на ABILIFY; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с ABILIFY, трябва да посетите Вашия лекар.

Лекарства, които повишават нивото на серотонин, обикновено се използват при заболявания, като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка:

- триптани, трамадол и триптофан, които се използват при заболявания като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка
- селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) (като пароксетин и флуоксетин), използвани при депресия, ОКР, паническо разстройство и тревожност
- други антидепресанти (като венлафаксин и триптофан), които се използват при тежка депресия
- трициклични антидепресанти (като кломипрамин и амитриптилин), използвани при депресивна болест
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използван като билково средство за лечение на лека депресия
- болкоуспокоителни (като трамадол и петидин), използвани за облекчаване на болка
- триптани (като суматриптан и золмитриптан), които се използват за лечение на мигрена

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с ABILIFY, трябва да посетите Вашия лекар.

#### **ABILIFY с храна, напитки и алкохол**

Това лекарство може да се приема независимо от режима на хранене.

Алкохолът трябва да се избягва.

#### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са използвали ABILIFY през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост на мускулите и/или слабост, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми, потърсете Вашия лекар.

Ако приемате ABILIFY, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали е подходящо да кърмите, като отчете ползата от терапията за Вас и ползата от кърменето за Вашето бебе. Не трябва да правите и двете. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако приемате това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможна е поява на замайване и проблеми със зрението по време на лечение с това лекарство (вижте точка 4).

Това трябва да се има предвид в случаи, когато се изисква пълна бдителност, например при шофиране на автомобил или работа с машини.

### **ABILIFY съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате ABILIFY**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Препоръчителната доза за възрастни е 15 mg веднъж дневно.** Въпреки това Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, до максимум 30 mg веднъж дневно.

### **Употреба при деца и юноши**

Този лекарство първоначално може да се приема в по-ниски дози като перорален разтвор (течна форма).

Дозата може постепенно да се увеличава до **10 mg дневно**, която е **препоръчителната доза за юноши**. Вашият лекар обаче може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, но не повече от 30 mg дневно.

Ако смятате, че ефектът на ABILIFY е прекалено силен или прекалено слаб, обсъдете го с Вашия лекар или фармацевт.

**Опитайте се да приемате ABILIFY по едно и също време всеки ден.** Няма значение дали го приемате със или без храна. Винаги приемайте таблетките цели, с вода.

**Дори ако се чувствате по-добре**, не променяйте дозата ABILIFY и не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза ABILIFY**

Ако установите, че сте приели повече ABILIFY от предписаното (или ако някой друг е приел от Вашия ABILIFY), веднага потърсете Вашия лекар. Ако не може да го откриете, отидете в най-близката болница и вземете със себе си опаковката на лекарството.

Пациенти, които са приели по-голямо количество от това лекарство, са имали следните симптоми:

- ускорен пулс, възбуда/агресивност, проблеми с говора.
- необичайни движения (особено на лицето и езика) и понижено ниво на съзнание.

Други симптоми може да включват:

- остра обърканост, припадъци (епилепсия), кома, комбинация от треска, ускорено дишане, изпотяване
- мускулна скованост и сънливост; забавено дишане, задушаване, високо или ниско кръвно налягане, отклонения в ритъма на сърцето.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако изпитате някое от горепосочените.

### **Ако сте пропуснали да приемете ABILIFY**

Ако пропуснете да приемете някоя доза, вземете я възможно най-скоро след като се сетите, но не приемайте две дози в един и същи ден.

### **Ако сте спрели употребата на ABILIFY**

Не прекратявайте лечението си само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължите употребата на ABILIFY толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- захарен диабет,
- проблеми със съня,
- чувство на тревожност,
- чувство на неспокойство и невъзможност за седене на едно място, проблеми при седене на едно място,
- акатизия (неприятно усещане за вътрешно безпокойство и непреодолима нужда от постоянно движение),
- неконтролирано потрепване, конвулсивни движения или гърчене,
- треперене,
- главоболие,
- умора,
- сънливост,
- замаяност,
- треперене и замъглено зрение,
- намален брой изхождания или затруднено изхождане,
- лошо храносмилане,
- гадене,
- повече слюнка в устата, отколкото обикновено,
- повръщане,
- чувство на умора.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- увеличени или намалени нива на хормона пролактин в кръвта,
- повишена кръвна захар,
- депресия,
- променен или повишен сексуален интерес,
- неконтролирани движения на устата, езика и крайниците (тардивна дискинезия),
- мускулно нарушение, причиняващо спастични движения (дистония),
- синдром на неспокойните крака,
- двойно виждане,
- чувствителност на окото към светлина,
- учестено сърцебиене,
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замаяване, виене на свят или примаяване,
- хълцане.

Следните нежелани реакции са съобщени след пускане на пазара на перорален арипипразол, но честотата на тяхната поява е неизвестна:

- ниски нива на белите кръвни клетки,

- ниски нива на тромбоцитите в кръвта,
- алергична реакция (например подуване на устата, езика, лицето и гърлото, сърбеж, уртикария),
- поява или влошаване на диабет, кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома,
- високи стойности на кръвната захар,
- недостатъчно количество натрий в кръвта,
- загуба на апетит (анорексия),
- намаляване на теллото,
- повишаване на теллото,
- мисли за самоубийство, опит за самоубийство и самоубийство,
- чувство на агресия,
- възбуда,
- нервност,
- комбинация от висока температура, мускулна скованост, учестено дишане, изпотяване, замъглено съзнание и внезапна промяна в кръвното налягане и сърдечната честота, припадане (злокачествен невролептичен синдром),
- гърч,
- серотонинов синдром (реакция, която може да причини усещане за прекомерно щастие, сънливост, тремор, неспокойство, чувство на опиянение, треска, потене или скованост в мускулите),
- говорни смущения,
- фиксация на очните ябълки в една позиция,
- внезапна необяснима смърт,
- животозастрашаващ неравномерен сърдечен ритъм,
- сърдечен пристъп (инфаркт),
- забавен сърдечен ритъм,
- образуване на кръвни съсиреци във вените, особено на краката (симптомите включват подуване на крайника, болка и зачервяване), които могат да стигнат през кръвоносните съдове до белите дробове и да причинят болка в гърдите и затруднено дишане (при наличието на тези симптоми, незабавно потърсете медицинска помощ),
- високо кръвно налягане,
- припадане,
- инцидентно вдишване на храна с риск от пневмония (белодробна инфекция),
- спазъм на мускулите около гласовата кутия,
- възпаление на панкреаса,
- затруднения при преглъщане,
- диария,
- коремен дискомфорт,
- стомашен дискомфорт,
- чернодробна недостатъчност,
- възпаление на черния дроб,
- пожълтяване на кожата и бялата част на очите,
- съобщения за отклонения в чернодробните функционални показатели,
- кожен обрив,
- чувствителност на кожата към светлина,
- оплешивяване,
- засилено потене,
- сериозни алергични реакции като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). DRESS се проявява отначало като грипopodobни симптоми с обрив по лицето, последвано от разрастване на обрива, висока температура, уголемени лимфни възли, повишени нива на чернодробни ензими, установени при кръвни изследвания, и увеличаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия),
- неестествен мускулен разпад, който може да доведе до проблеми с бъбреците,
- мускулна болка,
- скованост,
- неволно изпускане на урина (инконтиненция),
- затруднено уриниране,

- симптоми на отнемане при новородени в случай на експозиция по време на бременност,
  - продължителна и/или болезнена ерекция,
  - проблеми в терморегулацията на организма или прегряване,
  - гръдна болка,
  - оток на ръцете, глезените или краката,
  - при изследвания на кръв: променящи се нива на кръвната захар, повишен гликиран хемоглобин,
  - неспособност за устояване на импулса, подтика или изкушението да се извършват определени действия, които може да навредят на Вас или на другите и може да включват:
    - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последици за Вас или семейството Ви,
    - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание,
    - неконтролируемо прекомерно пазаруване,
    - неконтролируемо преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо, за да задоволите глада си),
    - склонност за скитане.
- Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той/тя ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите.

При пациенти в старческа възраст с деменция се съобщава за повече случаи с фатален изход по време на приема на арипипразол. Освен това се съобщават и случаи на инсулт или “микро” инсулт.

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

Нежеланите реакции при юноши на и над 13 години са подобни по честота и вид с тези при възрастните пациенти, с изключение на безсъние, неконтролирани конвулсии и потръпвания, безпокойство и уморяемост, които са много чести (при повече от 1 на 10 пациенти), и болка в горната част на корема, сухота в устата, увеличена сърдечна честота, увеличаване на телото, увеличен апетит, мускулни потръпвания, неконтролируеми движения на крайниците, виене на свят, особено при ставане от легнало или седнало положение, които са чести нежелани реакции (при повече от 1 на 100 пациенти).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате ABILIFY**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа ABILIFY

- Активно вещество е: арипипразол.  
Всяка таблетка съдържа 5 mg арипипразол.  
Всяка таблетка съдържа 10 mg арипипразол.  
Всяка таблетка съдържа 15 mg арипипразол.  
Всяка таблетка съдържа 30 mg арипипразол.
- Други съставки са: монохидратна лактоза, царевично нишесте, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, магнезиев стеарат.

#### Покритие на таблетката

ABILIFY 5 mg таблетки:	индигокармин алуминиев лак (E 132)
ABILIFY 10 mg таблетки:	червен железен оксид (E 172)
ABILIFY 15 mg таблетки:	жълт железен оксид (E 172)
ABILIFY 30 mg таблетки:	червен железен оксид (E 172)

### Как изглежда ABILIFY и какво съдържа опаковката

Таблетките ABILIFY 5 mg са правоъгълни, сини на цвят, маркирани с 'A-007' и '5' върху едната страна.

Таблетките ABILIFY 10 mg са правоъгълни, розови на цвят, маркирани с 'A-008' и '10' върху едната страна.

Таблетките ABILIFY 15 mg са кръгли, жълти на цвят, маркирани с 'A-009' и '15' върху едната страна.

Таблетките ABILIFY 30 mg са кръгли, розови на цвят, маркирани с 'A-011' и '30' върху едната страна.

ABILIFY таблетки се предлагат в перфорирани еднодозови блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 или 98 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

#### **Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf.: +46 (0) 8 545 286 60

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

**ABILIFY 10 mg** таблетки, диспергиращи се в устата

**ABILIFY 15 mg** таблетки, диспергиращи се в устата

**ABILIFY 30 mg** таблетки, диспергиращи се в устата

арипипразол (aripiprazole)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ABILIFY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY
3. Как да приемате ABILIFY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ABILIFY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява ABILIFY и за какво се използва

ABILIFY съдържа активното вещество арипипразол, което принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. То се използва за лечение на възрастни и юноши на и над 15 години, страдащи от заболяване, характеризиращо се със симптоми като чуване, виждане или усещане на неща, които реално не съществуват, подозрителност, погрешни убеждения, объркан (несвързан) говор и поведение, както и отегчение. Хората в такова състояние също могат да изпаднат в депресия, да изпитват чувство на вина, тревожност или напрежение.

ABILIFY се използва за лечение на възрастни и юноши на и над 13 години, които страдат от заболяване, характеризиращо се със симптоми като усещане за приповдигнатост, свръхенергия, нужда от много по-малко сън от обикновено, много бързо говорене с надпреварващи се идеи и понякога тежка раздразнителност. При възрастни също предотвратява възобновяването на тези симптоми при пациенти, които са се повлияли от лечението с ABILIFY.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY

##### Не приемайте ABILIFY

- ако сте алергични към арипипразол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете ABILIFY.

Суицидни мисли и поведение са били докладвани по време на лечение с това лекарство. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате мисли или намерения за самонараняване преди или след приема на ABILIFY.

Преди лечение с ABILIFY уведомете Вашия лекар, ако страдате от:

- висока кръвна захар (характеризираща се със симптоми като прекомерна жажда, извънредно големи количества урина, увеличен апетит, чувство на слабост) или имате предишни заболявания от диабет в семейството
- пристъпи (припадъци), тъй като Вашият лекар може да прояви желание да Ви наблюдава по-задълбочено
- неволни, неправилни движения на мускулите, особено на лицето
- сърдечно-съдови заболявания (заболявания на сърцето и кръвообращението), фамилна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, инсулт или „мини“ инсулт, отклонение от нормалното кръвно налягане
- наличие на кръвни съсиреци или фамилни данни за такива, тъй като употребата на антипсихотични средства се асоциира с образуването на кръвни съсиреци
- прекомерно влечение към хазарт в миналото

Ако забележите увеличаване на теллото, развиете необичайни движения, изпитвате сомнолентност, която пречи на нормалните Ви ежедневни дейности, имате затруднения с гълтането или алергични симптоми, моля, уведомете Вашия лекар.

Ако Вие сте възрастен пациент и страдате от деменция (загуба на паметта или други умствени способности), Вие или Ваш близък трябва да уведомите Вашия лекар дали сте прекарвали инсулт или “микро” инсулт.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате мисли или чувства, които са насочени към самонараняване. Има съобщения за проява на мисли и опити за самоубийство по време на лечение с арипипразол.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако страдате от мускулна скованост или липса на гъвкавост, придружени с висока температура, изпотяване, променено психическо състояние или ускорен, или неравен сърдечен пулс.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или семейството Ви/болногледачът Ви забележите, че развивате влечение или непреодолимо желание да се държите по необичаен за Вас начин и не можете да устоите на импулса, подтика или изкушението да извършвате определени действия, с което може да навредите на себе си или на другите. Те се наричат разстройства в контрола на импулсите и може да включват поведение като пристрастеност към хазарт, преяждане или прекомерно харчене, необичайно силно сексуално желание или обсебване от сексуални мисли или чувства.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Това лекарство може да причини сънливост, спадане на кръвното налягане при изправяне, замаяване и промени във Вашата способност за движение и балансиране, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, особено ако сте пациент в старческа възраст или изпитвате известна немощ.

### **Деца и юноши**

Не използвайте това лекарство при деца и юноши под 13-годишна възраст. Не е известно дали е безопасно и ефикасно при тези пациенти.

### **Други лекарства и ABILIFY**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Лекарства, понижаващи кръвното налягане: ABILIFY може да увеличи ефекта на лекарствата, използвани за понижаване на кръвното налягане. Уверете се, че Вашия лекар знае, че приемате лекарства за контролиране на кръвното налягане.

Приемът на ABILIFY с някои лекарства може да означава, че ще е необходимо лекарят да промени дозата на ABILIFY или на другите лекарства. Особено важно е да споменете за

следното на Вашия лекар:

- лекарства за корекция на сърдечен ритъм (като хинидин, амиодарон, флекаинид)
- антидепресанти или билкови средства за лечение на депресия и тревожност (като флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, жълт кантарион)
- противогъбични лекарства (като итраконазол)
- кетоконазол (използван за лечение на синдром на Кушинг, когато организмът произвежда прекомерно количество кортизол)
- определени лекарства за лечение на ХИВ инфекции (като ефавиренц, невирапин, протеазни инхибитори, например индинавир, ритонавир)
- антиконвулсанти за лечение на епилепсия (като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)
- някои антибиотици, използвани за лечение на туберкулоза (рифабутин, рифампицин)

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции или да намалят ефекта на ABILIFY; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с ABILIFY, трябва да посетите Вашия лекар.

Лекарства, които повишават нивото на серотонин, обикновено се използват при заболявания, като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка:

- триптани, трамадол и триптофан, които се използват при заболявания като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка
- селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) (като пароксетин и флуоксетин), използвани при депресия, ОКР, паническо разстройство и тревожност
- други антидепресанти (като венлафаксин и триптофан), които се използват при тежка депресия
- трициклични антидепресанти (като кломипрамин и amitриптилин), използвани при депресивна болест
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използван като билково средство за лечение на лека депресия
- болкоуспокоителни (като трамадол и петидин), използвани за облекчаване на болка
- триптани (като суматриптан и золмитриптан), които се използват за лечение на мигрена

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с ABILIFY, трябва да посетите Вашия лекар.

#### **ABILIFY с храна, напитки и алкохол**

Това лекарство може да се приема независимо от режима на хранене.

Алкохолът трябва да се избягва.

#### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са използвали ABILIFY през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост на мускулите и/или слабост, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми, потърсете Вашия лекар.

Ако приемате ABILIFY, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали е подходящо да кърмите, като отчете ползата от терапията за Вас и ползата от кърменето за Вашето бебе. Не трябва да правите и двете. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако приемате това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможна е поява на замайване и проблеми със зрението по време на лечение с това лекарство (вижте точка 4).

Това трябва да се има предвид в случаи, когато се изисква пълна бдителност, например при шофиране на автомобил или работа с машини.

### **ABILIFY съдържа аспартам**

ABILIFY 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата: Това лекарство съдържа 2 mg аспартам във всяка таблетка.

ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата: Това лекарство съдържа 3 mg аспартам във всяка таблетка.

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата: Това лекарство съдържа 6 mg аспартам във всяка таблетка.

Аспартамът е източник на фенилаланин. **Може да Ви навреди ако имате фенилкетонурия**, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отделя правилно.

### **ABILIFY съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

### **ABILIFY съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате ABILIFY**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Препоръчителната доза за възрастни е 15 mg веднъж дневно.** Въпреки това Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, до максимум 30 mg веднъж дневно.

### **Употреба при деца и юноши**

Този лекарство първоначално може да се приема в по-ниски дози като перорален разтвор (течна форма).

Дозата може постепенно да се увеличава до **10 mg дневно**, която е **препоръчителната доза за юноши**. Вашият лекар обаче може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, но не повече от 30 mg дневно.

Ако смятате, че ефектът на ABILIFY е прекалено силен или прекалено слаб, обсъдете го с Вашия лекар или фармацевт.

**Опитайте се да приемате ABILIFY по едно и също време всеки ден.** Няма значение дали ги приемате със или без храна.

Не отваряйте блистера, преди да сте готови за приложението. За да вземете една таблетка, отворете опаковката и отстранете фолиевото покритие върху таблетката. Не избутвайте таблетката през фолиевото покритие, защото това може да увреди самата таблетка. Веднага след отваряне на блистера със сухи ръце отделете една таблетка и цялата я поставете върху езика си. Таблетката бързо се разтваря от слюнката. Таблетката, диспергираща се в устата, може да се приема със или без течност.

Можете и да диспергирате таблетката във вода, като изпиете получената суспензия.

**Дори ако се чувствате по-добре**, не променяйте дозата ABILIFY и не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза ABILIFY**

Ако установите, че сте приели повече ABILIFY от предписаното (или ако някой друг е приел от Вашия ABILIFY), веднага потърсете Вашия лекар. Ако не може да го откриете, отидете в най-близката болница и вземете със себе си опаковката на лекарството.

Пациенти, които са приели по-голямо количество от това лекарство, са имали следните симптоми:

- ускорен пулс, възбуда/агресивност, проблеми с говора.
- необичайни движения (особено на лицето и езика) и понижено ниво на съзнание.

Други симптоми може да включват:

- остра обърканост, припадъци (епилепсия), кома, комбинация от треска, ускорено дишане, изпотяване
- мускулна скованост и сънливост; забавено дишане, задушаване, високо или ниско кръвно налягане, отклонения в ритъма на сърцето.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако изпитате някое от горепосочените.

### **Ако сте пропуснали да приемете ABILIFY**

Ако пропуснете да приемете някоя доза, вземете я възможно най-скоро след като се сетите, но не приемайте две дози в един и същи ден.

### **Ако сте спрели употребата на ABILIFY**

Не прекратявайте лечението си само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължите употребата на ABILIFY толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- захарен диабет,
- проблеми със съня,
- чувство на тревожност,
- чувство на неспокойство и невъзможност за седене на едно място, проблеми при седене на едно място,
- акатизия (неприятно усещане за вътрешно безпокойство и непреодолима нужда от постоянно движение),
- неконтролирано потрепване, конвулсивни движения или гърчене,
- треперене,
- главоболие,
- умора,
- сънливост,
- замаяност,
- треперене и замъглено зрение,
- намален брой изхождания или затруднено изхождане,
- лошо храносмилане,
- гадене,
- повече слюнка в устата, отколкото обикновено,
- повръщане,

- чувство на умора.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- увеличени или намалени нива на хормона пролактин в кръвта,
- повишена кръвна захар,
- депресия,
- променен или повишен сексуален интерес,
- неконтролирани движения на устата, езика и крайниците (тардивна дискинезия),
- мускулно нарушение, причиняващо спастични движения (дистония),
- синдром на неспокойните крака,
- двойно виждане,
- чувствителност на окото към светлина,
- учестено сърцебиене,
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замаяване, виене на свят или прималвяване,
- хълцане.

Следните нежелани реакции са съобщени след пускане на пазара на перорален арипипразол, но честотата на тяхната поява е неизвестна:

- ниски нива на белите кръвни клетки,
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта,
- алергична реакция (например подуване на устата, езика, лицето и гърлото, сърбеж, уртикария),
- поява или влошаване на диабет, кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома,
- високи стойности на кръвната захар,
- недостатъчно количество натрий в кръвта,
- загуба на апетит (анорексия),
- намаляване на теллото,
- повишаване на теллото,
- мисли за самоубийство, опит за самоубийство и самоубийство,
- чувство на агресия,
- възбуда,
- нервност,
- комбинация от висока температура, мускулна скованост, учестено дишане, изпотяване, замъглено съзнание и внезапна промяна в кръвното налягане и сърдечната честота, припадане (злокачествен невролептичен синдром),
- гърч,
- серотонинов синдром (реакция, която може да причини усещане за прекомерно щастие, сънливост, тремор, неспокойство, чувство на опиянение, треска, потене или скованост в мускулите),
- говорни смущения,
- фиксация на очните ябълки в една позиция,
- внезапна необяснима смърт,
- животозастрашаващ неравномерен сърдечен ритъм,
- сърдечен пристъп (инфаркт),
- забавен сърдечен ритъм,
- образуване на кръвни съсиреци във вените, особено на краката (симптомите включват подуване на крайника, болка и зачервяване), които могат да стигнат през кръвоносните съдове до белите дробове и да причинят болка в гърдите и затруднено дишане (при наличието на тези симптоми, незабавно потърсете медицинска помощ),
- високо кръвно налягане,
- припадане,
- инцидентно вдишване на храна с риск от пневмония (белодробна инфекция),
- спазъм на мускулите около гласовата кутия,
- възпаление на панкреаса,

- затруднения при преглъщане,
  - диария,
  - коремен дискомфорт,
  - стомашен дискомфорт,
  - чернодробна недостатъчност,
  - възпаление на черния дроб,
  - пожълтяване на кожата и бялата част на очите,
  - съобщения за отклонения в чернодробните функционални показатели,
  - кожен обрив,
  - чувствителност на кожата към светлина,
  - оплешивяване,
  - засилено потене,
  - сериозни алергични реакции като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). DRESS се проявява отначало като грипоподобни симптоми с обрив по лицето, последвано от разрастване на обрива, висока температура, уголемени лимфни възли, повишени нива на чернодробни ензими, установени при кръвни изследвания, и увеличаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия),
  - неестествен мускулен разпад, който може да доведе до проблеми с бъбреците,
  - мускулна болка,
  - скованост,
  - неволно изпускане на урина (инконтиненция),
  - затруднено уриниране,
  - симптоми на отнемане при новородени в случай на експозиция по време на бременност,
  - продължителна и/или болезнена ерекция,
  - проблеми в терморегулацията на организма или прегряване,
  - гръдна болка,
  - оток на ръцете, глезените или краката,
  - при изследвания на кръв: променящи се нива на кръвната захар, повишен гликиран хемоглобин,
  - неспособност за устояване на импулса, подтика или изкушението да се извършват определени действия, които може да навредят на Вас или на другите и може да включват:
    - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последствия за Вас или семейството Ви,
    - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание,
    - неконтролируемо прекомерно пазаруване,
    - неконтролируемо преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо, за да задоволите глада си),
    - склонност за скитане.
- Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той/тя ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите.

При пациенти в старческа възраст с деменция се съобщава за повече случаи с фатален изход по време на приема на арипипразол. Освен това се съобщават и случаи на инсулт или “микро” инсулт.

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

Нежеланите реакции при юноши на и над 13 години са подобни по честота и вид с тези при възрастните пациенти, с изключение на безсъние, неконтролирани конвулсии и потръпвания, безпокойство и уморяемост, които са много чести (при повече от 1 на 10 пациенти), и болка в горната част на корема, сухота в устата, увеличена сърдечна честота, увеличаване на теллото, увеличен апетит, мускулни потръпвания, неконтролируеми движения на крайниците, виене на свят, особено при ставане от легнало или седнало положение, които са чести нежелани реакции (при повече от 1 на 100 пациенти).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате ABILIFY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа ABILIFY

- Активно вещество е:  
Арипипразол. Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 10 mg арипипразол.  
Арипипразол. Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 15 mg арипипразол.  
Арипипразол. Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 30 mg арипипразол.
- Други съставки са: калциев силикат, кроскармелоза натрий, кросповидон, силициев диоксид, ксилитол, микрокристална целулоза, аспартам, ацесулфам калий, ванилов аромат (съдържа лактоза), винена киселина, магнезиев стеарат.

#### Покритие на таблетката

ABILIFY 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата: червен железен оксид (E 172)

ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата: жълт железен оксид (E 172)

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата: червен железен оксид (E 172)

### Как изглежда ABILIFY и какво съдържа опаковката

Таблетките, диспергиращи се в устата, ABILIFY 10 mg са кръгли, розови на цвят, маркирани с "A" над "640" върху едната страна и '10' от другата.

Таблетките, диспергиращи се в устата, ABILIFY 15 mg са кръгли, жълти на цвят, маркирани с "A" над "641" върху едната страна и '15' от другата.

Таблетките, диспергиращи се в устата, ABILIFY 30 mg са кръгли, розови на цвят, маркирани с "A" над "643" върху едната страна и '30' от другата.

Таблетките, диспергиращи се в устата, ABILIFY се предлага в перфорирани еднодозови блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 14 × 1, 28 × 1 или 49 × 1 таблетки, диспергиращи се в устата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Нидерландия

**Производител**

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis

06560 Valbonne

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tlf.: +46 (0) 8 545 286 60

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.

Tel: +34 93 550 01 00

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda

Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### ABILIFY 1 mg/ml перорален разтвор

арипипразол (aripiprazole)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ABILIFY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY
3. Как да приемате ABILIFY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ABILIFY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява ABILIFY и за какво се използва

ABILIFY съдържа активното вещество арипипразол, което принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. То се използва за лечение на възрастни и юноши на и над 15 години, страдащи от заболяване, характеризиращо се със симптоми като чуване, виждане или усещане на неща, които реално не съществуват, подозрителност, погрешни убеждения, объркан (несвързан) говор и поведение, както и отегчение. Хората в такова състояние също могат да изпаднат в депресия, да изпитват чувство на вина, тревожност или напрежение.

ABILIFY се използва за лечение на възрастни и юноши на и над 13 години, които страдат от заболяване, характеризиращо се със симптоми като усещане за приповдигнатост, свръхенергия, нужда от много по-малко сън от обикновено, много бързо говорене с надпреварващи се идеи и понякога тежка раздразнителност. При възрастни също предотвратява възобновяването на тези симптоми при пациенти, които са се повлияли от лечението с ABILIFY.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY

##### Не приемайте ABILIFY

- ако сте алергични към арипипразол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете ABILIFY.

Суицидни мисли и поведение са били докладвани по време на лечение с това лекарство.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате мисли или намерения за самонараняване преди или след приема на ABILIFY.

Преди лечение с ABILIFY уведомете Вашия лекар, ако страдате от:

- висока кръвна захар (характеризираща се със симптоми като прекомерна жажда, извънредно големи количества урина, увеличен апетит, чувство на слабост) или имате

- предишни заболявания от диабет в семейството
- пристъпи (припадъци), тъй като Вашият лекар може да прояви желание да Ви наблюдава по-задълбочено
- неволни, неправилни движения на мускулите, особено на лицето
- сърдечно-съдови заболявания (заболявания на сърцето и кръвообращението), фамилна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, инсулт или „мини“ инсулт, отклонение от нормалното кръвно налягане
- наличие на кръвни съсиреци или фамилни данни за такива, тъй като употребата на антипсихотични средства се асоциира с образуването на кръвни съсиреци
- прекомерно влечение към хазарт в миналото

Ако забележите увеличаване на теглото, развиете необичайни движения, изпитвате сомнолентност, която пречи на нормалните Ви ежедневни дейности, имате затруднения с гълтането или алергични симптоми, моля, уведомете Вашия лекар.

Ако Вие сте възрастен пациент и страдате от деменция (загуба на паметта или други умствени способности), Вие или Ваш близък трябва да уведомите Вашия лекар дали сте прекарвали инсулт или “микро” инсулт.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате мисли или чувства, които са насочени към самонараняване. Има съобщения за проява на мисли и опити за самоубийство по време на лечение с арипипразол.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако страдате от мускулна скованост или липса на гъвкавост, придружени с висока температура, изпотяване, променено психическо състояние или ускорен, или неравен сърдечен пулс.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или семейството Ви/болногледачът Ви забележите, че развивате влечение или непреодолимо желание да се държите по необичаен за Вас начин и не можете да устоите на импулса, подтика или изкушението да извършвате определени действия, с което може да навредите на себе си или на другите. Те се наричат разстройства в контрола на импулсите и може да включват поведение като пристрастеност към хазарт, преяждане или прекомерно харчене, необичайно силно сексуално желание или обсебване от сексуални мисли или чувства.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Това лекарство може да причини сънливост, спадане на кръвното налягане при изправяне, замаяване и промени във Вашата способност за движение и балансиране, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, особено ако сте пациент в старческа възраст или изпитвате известна немощ.

### **Деца и юноши**

Не използвайте това лекарство при деца и юноши под 13-годишна възраст. Не е известно дали е безопасно и ефикасно при тези пациенти.

### **Други лекарства и ABILIFY**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Лекарства, понижаващи кръвното налягане: ABILIFY може да увеличи ефекта на лекарствата, използвани за понижаване на кръвното налягане. Уверете се, че Вашия лекар знае, че приемате лекарства за контролиране на кръвното налягане.

Приемът на ABILIFY с някои лекарства може да означава, че ще е необходимо лекарят да промени дозата на ABILIFY или на другите лекарства. Особено важно е да споменете за следното на Вашия лекар:

- лекарства за корекция на сърдечен ритъм (като хинидин, амиодарон, флекаинид)
- антидепресанти или билкови средства за лечение на депресия и тревожност (като флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, жълт кантарион)
- противогъбични лекарства (като итраконазол)
- кетоконазол (използван за лечение на синдром на Кушинг, когато организмът произвежда прекомерно количество кортизол)
- определени лекарства за лечение на ХИВ инфекции (като ефавиренц, невирапин, протеазни инхибитори, например индинавир, ритонавир)
- антиконвулсанти за лечение на епилепсия (като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)
- някои антибиотици, използвани за лечение на туберкулоза (рифабутин, рифампицин)

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции или да намалят ефекта на ABILIFY; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с ABILIFY, трябва да посетите Вашия лекар.

Лекарства, които повишават нивото на серотонин, обикновено се използват при заболявания, като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка:

- триптани, трамадол и триптофан, които се използват при заболявания като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка
- селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) (като пароксетин и флуоксетин), използвани при депресия, ОКР, паническо разстройство и тревожност
- други антидепресанти (като венлафаксин и триптофан), които се използват при тежка депресия
- трициклични антидепресанти (като кломипрамин и amitриптилин), използвани при депресивна болест
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използван като билково средство за лечение на лека депресия
- болкоуспокоителни (като трамадол и петидин), използвани за облекчаване на болка
- триптани (като суматриптан и золмитриптан), които се използват за лечение на мигрена

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с ABILIFY, трябва да посетите Вашия лекар.

### **ABILIFY с храна, напитки и алкохол**

Това лекарство може да се приема независимо от режима на хранене. Пероралният разтвор обаче не трябва да се разрежда с други течности или да се смесва с друга храна преди прием. Алкохолът трябва да се избягва.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са използвали ABILIFY през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост на мускулите и/или слабост, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми, потърсете Вашия лекар.

Ако приемате ABILIFY, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали е подходящо да кърмите, като отчете ползата от терапията за Вас и ползата от кърменето за Вашето бебе. Не трябва да правите и двете. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако приемате това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможна е поява на замайване и проблеми със зрението по време на лечение с това лекарство (вижте точка 4).

Това трябва да се има предвид в случаи, когато се изисква пълна бдителност, например при шофиране на автомобил или работа с машини.

#### **ABILIFY съдържа фруктоза**

Това лекарство съдържа 200 mg фруктоза във всеки ml. Ако Вашият лекар Ви е казал, че Вие (или Вашето дете) имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с него преди да приемете или да Ви бъде приложено това лекарство. Фруктозата може да увреди зъбите.

#### **ABILIFY съдържа захароза**

Това лекарство съдържа 400 mg захароза във всеки ml. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство. Захарозата може да увреди зъбите.

#### **ABILIFY съдържа парахидроксибензоати**

Може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

#### **ABILIFY съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате ABILIFY**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Препоръчителната доза за възрастни е 15 ml разтвор (което съответства на 15 mg арипипразол) веднъж дневно.** Въпреки това Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, до максимум 30 ml (т.е. 30 mg) веднъж дневно.

#### **Употреба при деца и юноши**

**Препоръчителната доза за юноши е 10 ml разтвор (което съответства на 10 mg арипипразол) веднъж дневно.** Въпреки това Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, до максимум 30 ml (т.е. 30 mg) веднъж дневно.

При дозиране на ABILIFY трябва да се използва разграфената мерителна чашка или капкомерът, калибриран за 2 ml, поставени в картонената опаковка.

Ако смятате, че ефектът на ABILIFY е прекалено силен или прекалено слаб, обсъдете го с Вашия лекар или фармацевт.

**Опитайте се да приемате ABILIFY по едно и също време всеки ден.** Няма значение дали ги приемате със или без храна. Преди приема на ABILIFY перорален разтвор обаче не трябва да го разреждате с други течности или да го смесвате с други храни.

**Дори ако се чувствате по-добре,** не променяйте дозата ABILIFY и не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза ABILIFY**

Ако установите, че сте приели повече ABILIFY от предписаното (или ако някой друг е приел от Вашия ABILIFY), веднага потърсете Вашия лекар. Ако не може да го откриете, отидете в най-близката болница и вземете със себе си опаковката на лекарството.

Пациенти, които са приели по-голямо количество от това лекарство, са имали следните симптоми:

- ускорен пулс, възбуда/агресивност, проблеми с говора.
- необичайни движения (особено на лицето и езика) и понижено ниво на съзнание.

Други симптоми може да включват:

- остра обърканост, припадъци (епилепсия), кома, комбинация от треска, ускорено дишане, изпотяване
- мускулна скованост и сънливост; забавено дишане, задушаване, високо или ниско кръвно налягане, отклонения в ритъма на сърцето.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако изпитате някое от горепосочените.

#### **Ако сте пропуснали да приемете ABILIFY**

Ако пропуснете да приемете някоя доза, вземете я възможно най-скоро след като се сетите, но не приемайте две дози в един и същи ден.

#### **Ако сте спрели употребата на ABILIFY**

Не прекратявайте лечението си само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължите употребата на ABILIFY толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- захарен диабет,
- проблеми със съня,
- чувство на тревожност,
- чувство на неспокойство и невъзможност за седене на едно място, проблеми при седене на едно място,
- акатизия (неприятно усещане за вътрешно безпокойство и непреодолима нужда от постоянно движение),
- неконтролирано потрепване, конвулсивни движения или гърчене,
- треперене,
- главоболие,
- умора,
- сънливост,
- замаяност,
- треперене и замъглено зрение,
- намален брой изхождания или затруднено изхождане,
- лошо храносмилане,
- гадене,
- повече слюнка в устата, отколкото обикновено,
- повръщане,
- чувство на умора.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- увеличени или намалени нива на хормона пролактин в кръвта,

- повишена кръвна захар,
- депресия,
- променен или повишен сексуален интерес,
- неконтролирани движения на устата, езика и крайниците (тардивна дискинезия),
- мускулно нарушение, причиняващо спастични движения (дистония),
- синдром на неспокойните крака,
- двойно виждане,
- чувствителност на окото към светлина,
- учестено сърцебиене,
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замаяване, виене на свят или примаяване,
- хълцане.

Следните нежелани реакции са съобщени след пускане на пазара на перорален арипипразол, но честотата на тяхната поява е неизвестна:

- ниски нива на белите кръвни клетки,
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта,
- алергична реакция (например подуване на устата, езика, лицето и гърлото, сърбеж, уртикария),
- поява или влошаване на диабет, кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома,
- високи стойности на кръвната захар,
- недостатъчно количество натрий в кръвта,
- загуба на апетит (анорексия),
- намаляване на телното,
- повишаване на телното,
- мисли за самоубийство, опит за самоубийство и самоубийство,
- чувство на агресия,
- възбуда,
- нервност,
- комбинация от висока температура, мускулна скованост, учестено дишане, изпотяване, замъглено съзнание и внезапна промяна в кръвното налягане и сърдечната честота, припадане (злокачествен невролептичен синдром),
- гърч,
- серотонинов синдром (реакция, която може да причини усещане за прекомерно щастие, сънливост, тремор, неспокойство, чувство на опиянение, треска, потене или скованост в мускулите),
- говорни смущения,
- фиксация на очните ябълки в една позиция,
- внезапна необяснима смърт,
- животозастрашаващ неравномерен сърдечен ритъм,
- сърдечен пристъп (инфаркт),
- забавен сърдечен ритъм,
- образуване на кръвни съсиреци във вените, особено на краката (симптомите включват подуване на крайника, болка и зачервяване), които могат да стигнат през кръвоносните съдове до белите дробове и да причинят болка в гърдите и затруднено дишане (при наличието на тези симптоми, незабавно потърсете медицинска помощ),
- високо кръвно налягане,
- припадане,
- инцидентно вдишване на храна с риск от пневмония (белодробна инфекция),
- спазъм на мускулите около гласовата кутия,
- възпаление на панкреаса,
- затруднения при преглъщане,
- диария,
- коремен дискомфорт,
- стомашен дискомфорт,
- чернодробна недостатъчност,

- възпаление на черния дроб,
  - пожълтяване на кожата и бялата част на очите,
  - съобщения за отклонения в чернодробните функционални показатели,
  - кожен обрив,
  - чувствителност на кожата към светлина,
  - оплешивяване,
  - засилено потене,
  - сериозни алергични реакции като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). DRESS се проявява отначало като грипopodobни симптоми с обрив по лицето, последвано от разрастване на обрива, висока температура, уголемени лимфни възли, повишени нива на чернодробни ензими, установени при кръвни изследвания, и увеличаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия),
  - неестествен мускулен разпад, който може да доведе до проблеми с бъбреците,
  - мускулна болка,
  - скованост,
  - неволно изпускане на урина (инконтиненция),
  - затруднено уриниране,
  - симптоми на отнемане при новородени в случай на експозиция по време на бременност,
  - продължителна и/или болезнена ерекция,
  - проблеми в терморегулацията на организма или прегряване,
  - гръдна болка,
  - оток на ръцете, глезените или краката,
  - при изследвания на кръв: променящи се нива на кръвната захар, повишен гликиран хемоглобин,
  - неспособност за устояване на импулса, подтиката или изкушението да се извършват определени действия, които може да навредят на Вас или на другите и може да включват:
    - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последствия за Вас или семейството Ви,
    - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание,
    - неконтролируемо прекомерно пазаруване,
    - неконтролируемо преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо, за да задоволите глада си),
    - склонност за скитане.
- Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той/тя ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите.

При пациенти в старческа възраст с деменция се съобщава за повече случаи с фатален изход по време на приема на арипипразол. Освен това се съобщават и случаи на инсулт или “микро” инсулт.

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

Нежеланите реакции при юноши на и над 13 години са подобни по честота и вид с тези при възрастните пациенти, с изключение на безсъние, неконтролирани конвулсии и потръпвания, безпокойство и уморяемост, които са много чести (при повече от 1 на 10 пациенти), и болка в горната част на корема, сухота в устата, увеличена сърдечна честота, увеличаване на теглото, увеличен апетит, мускулни потръпвания, неконтролируеми движения на крайниците, виене на свят, особено при ставане от легнало или седнало положение, които са чести нежелани реакции (при повече от 1 на 100 пациенти).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате ABILIFY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.  
Да се използва в срок от 6 месеца след първото отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа ABILIFY

- Активно вещество е: арипипразол.  
Всеки ml съдържа 1 mg арипипразол.
- Други съставки са: динатриев едетат, фруктоза, глицерин, млечна киселина, метил парахидроксибензоат (E 218), пропиленгликол, пропил парахидроксибензоат (E 216), натриев хидроксид, захароза, пречистена вода и портокалов аромат.

### Как изглежда ABILIFY и съдържание на опаковката

ABILIFY 1 mg/ml перорален разтвор е прозрачна, безцветна до бледо жълта течност. Предлага се в бутилки с полипропиленови капачки, обезопасени за деца, които съдържат 50 ml, 150 ml или 480 ml на бутилка.

Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка и разграфена полипропиленова мерителна чашка, както и калибриран полипропиленов капкомер от полиетилен с ниска плътност.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

### Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf.: +46 (0) 8 545 286 60

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

**Листовка: информация за потребителя**  
**ABILIFY 7,5 mg/ml инжекционен разтвор**  
арипипразол (aripiprazole)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява ABILIFY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ABILIFY
3. Как да използвате ABILIFY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ABILIFY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява ABILIFY и за какво се използва**

ABILIFY съдържа активното вещество арипипразол и принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. ABILIFY се използва за бързо лечение на симптоми на агитация и разстройство в поведението, които могат да се появят при заболяване, характеризиращо се със симптоми като:

- чуване, виждане или усещане на неща, които реално не съществуват, подозрителност, погрешни убеждения, объркан (несвързан) говор и поведение, както и отегчение. Хората в такова състояние могат да изпаднат в депресия, да изпитват чувство на вина, тревожност или напрежение.
- усещане за приповдигнатост, свръхенергия, нужда от много по-малко сън от обикновено, много бързо говорене с надпреварващи се идеи и понякога тежка раздрознителност.

ABILIFY се прилага, когато лечение с перорални форми на ABILIFY не може да се приложи. Вашият лекар ще замени лечението Ви с ABILIFY перорален разтвор веднага щом това стане възможно.

**2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложен ABILIFY**

**Не използвайте ABILIFY**

- ако сте алергични към арипипразол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен ABILIFY.

Суицидни мисли и поведение са били докладвани по време на лечение с това лекарство. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате мисли или намерения за самонараняване преди или след приема на ABILIFY.

Преди лечение с ABILIFY уведомете Вашия лекар, ако страдате от:

- висока кръвна захар (характеризираща се със симптоми като прекомерна жажда, извънредно големи количества урина, увеличен апетит, чувство на слабост) или имате предишни заболявания от диабет в семейството
- пристъпи (припадъци), тъй като Вашият лекар може да прояви желание да Ви наблюдава по-задълбочено
- неволни, неправилни движения на мускулите, особено на лицето
- сърдечно-съдови заболявания (заболявания на сърцето и кръвообращението), фамилна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, инсулт или „мини“ инсулт, отклонение от нормалното кръвно налягане
- наличие на кръвни съсиреци или фамилни данни за такива, тъй като употребата на антипсихотични средства се асоциира с образуването на кръвни съсиреци
- прекомерно влечение към хазарт в миналото

Ако забележите увеличаване на теллото, развиете необичайни движения, изпитвате сомнолентност, която пречи на нормалните Ви ежедневни дейности, имате затруднения с гълтането или алергични симптоми, моля, уведомете Вашия лекар.

Ако Вие сте възрастен пациент и страдате от деменция (загуба на паметта или други умствени способности), Вие или Ваш близък трябва да уведомите Вашия лекар дали сте прекарвали инсулт или „микро“ инсулт.

Уведомете лекаря или сестрата, ако почувствате замаяност или слабост. Вероятно ще имате нужда да легнете, докато почувствате подобрене. Лекарят може също да пожелае да премери кръвното Ви налягане и Вашия пулс.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате мисли или чувства, които са насочени към самонараняване. Има съобщения за проява на мисли и опити за самоубийство по време на лечение с арипипразол.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако страдате от мускулна скованост или липса на гъвкавост, придружени с висока температура, изпотяване, променено психическо състояние или ускорен, или неравен сърдечен пулс.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или семейството Ви/болногледачът Ви забележите, че развивате влечение или непреодолимо желание да се държите по необичаен за Вас начин и не можете да устоите на импулса, подтика или изкушението да извършвате определени действия, с което може да навредите на себе си или на другите. Те се наричат разстройства в контрола на импулсите и може да включват поведение като пристрастеност към хазарт, преяждане или прекомерно харчене, необичайно силно сексуално желание или обсебване от сексуални мисли или чувства.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Това лекарство може да причини сънливост, спадане на кръвното налягане при изправяне, замаяване и промени във Вашата способност за движение и балансиране, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, особено ако сте пациент в старческа възраст или изпитвате известна немощ.

### **Деца и юноши**

Не използвайте това лекарство при деца и юноши под 18 годишна възраст. Не е известно дали е безопасно и ефикасно при тези пациенти.

### **Други лекарства и ABILIFY**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Лекарства, понижаващи кръвното налягане: ABILIFY може да увеличи ефекта на лекарствата, използвани за понижаване на кръвното налягане. Уверете се, че Вашия лекар знае, че приемате

лекарства за контролиране на кръвното налягане.

Употребата на ABILIFY с някои лекарства може да означава, че ще е необходимо лекарят да промени дозата на ABILIFY или на другите лекарства. Особено важно е да споменете за следното на Вашия лекар:

- лекарства за корекция на сърдечен ритъм (като хинидин, амиодарон, флекаинид)
- антидепресанти или билкови средства за лечение на депресия и тревожност (като флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, жълт кантарион)
- противогъбични лекарства (като итраконазол)
- кетоконазол (използван за лечение на синдром на Кушинг, когато организмът произвежда прекомерно количество кортизол)
- определени лекарства за лечение на ХИВ инфекции (като ефавиренц, невирапин, протеазни инхибитори, например индинавир, ритонавир)
- антиконвулсанти за лечение на епилепсия (като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)
- някои антибиотици, използвани за лечение на туберкулоза (рифабутин, рифампицин)

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции или да намалят ефекта на ABILIFY; ако развиее някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с ABILIFY, трябва да посетите Вашия лекар.

Лекарства, които повишават нивото на серотонин, обикновено се използват при заболявания, като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка:

- триптани, трамадол и триптофан, които се използват при заболявания като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка
- селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) (като пароксетин и флуоксетин), използвани при депресия, ОКР, паническо разстройство и тревожност
- други антидепресанти (като венлафаксин и триптофан), които се използват при тежка депресия
- трициклични антидепресанти (като кломипрамин и амитриптилин), използвани при депресивна болест
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използван като билково средство за лечение на лека депресия
- болкоуспокоителни (като трамадол и петидин), използвани за облекчаване на болка
- триптани (като суматриптан и золмитриптан), които се използват за лечение на мигрена

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции; ако развиее някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с ABILIFY, трябва да посетите Вашия лекар.

Ако приемате успокоителни лекарства в комбинация с ABILIFY, може да се почувствате сънлив или замаян. Докато прилагате ABILIFY, други лекарства можете да вземате само ако Вашият лекар Ви е казал това.

### **ABILIFY с храна, напитки и алкохол**

Това лекарство може да се прилага независимо от режима на хранене. Алкохолът трябва да се избягва.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са използвали ABILIFY през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост на

мускулите и/или слабост, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми, потърсете Вашия лекар.

Ако използвате ABILIFY, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали е подходящо да кърмите, като отчете ползата от терапията за Вас и ползата от кърменето за Вашето бебе. Не трябва да правите и двете. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако използвате това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможна е поява на замайване и проблеми със зрението по време на лечение с това лекарство (вижте точка 4).

Това трябва да се има предвид в случаи, когато се изисква пълна бдителност, например при шофиране на автомобил или работа с машини.

### **ABILIFY съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате ABILIFY**

Вашият лекар ще прецени от каква доза ABILIFY се нуждаете и колко време ще имате нужда от него. Препоръчителната доза е 9,75 mg (1,3 ml) за първата инжекция. Могат да бъдат приложени до 3 инжекции за 24 часа. Общата доза ABILIFY (всички форми) не трябва да надвишава 30 mg на ден.

ABILIFY е готов за прилагане. Точното количество разтвор ще Ви бъде инжектирано мускулно от Вашия лекар или сестра.

### **Ако са Ви приложили повече от необходимата доза ABILIFY**

Това лекарство ще Ви бъде прилагано под медицинско наблюдение; поради тази причина е малко вероятно да Ви приложат по-голямо количество. Ако посещавате повече от един лекар, не забравяйте да съобщите, че Ви се прилага ABILIFY.

Пациенти, на които е било приложено по-голямо количество от това лекарство, са имали следните симптоми:

- ускорен пулс, възбуда/агресивност, проблеми с говора.
- необичайни движения (особено на лицето и езика) и понижено ниво на съзнание.

Други симптоми може да включват:

- остра обърканост, припадъци (епилепсия), кома, комбинация от треска, ускорено дишане, изпотяване
- мускулна скованост и сънливост; забавено дишане, задушаване, високо или ниско кръвно налягане, отклонения в ритъма на сърцето.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако изпитате някое от горепосочените.

### **Ако пропуснете инжекция с ABILIFY**

Важно е да не пропускате планираната доза. Ако пропуснете инжекция, трябва да се свържете с Вашия лекар, за да уговорите следващата инжекция веднага щом е възможно.

### **Ако сте спрели употребата на ABILIFY**

Не прекратявайте лечението си само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължите употребата на ABILIFY инжекционен разтвор толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- захарен диабет,
- проблеми със съня,
- чувство на тревожност,
- чувство на неспокойство и невъзможност за седене на едно място, проблеми при седене на едно място,
- акатизия (неприятно усещане за вътрешно безпокойство и непреодолима нужда от постоянно движение),
- неконтролирано потрепване, конвулсивни движения или гърчене,
- треперене,
- главоболие,
- умора,
- сънливост,
- замаяност,
- треперене и замъглено зрение,
- намален брой изхождания или затруднено изхождане,
- лошо храносмилане,
- гадене,
- повече слюнка в устата, отколкото обикновено,
- повръщане,
- чувство на умора.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- увеличени или намалени нива на хормона пролактин в кръвта,
- повишена кръвна захар,
- депресия,
- променен или повишен сексуален интерес,
- неконтролирани движения на устата, езика и крайниците (тардивна дискинезия),
- мускулно нарушение, причиняващо спастични движения (дистония),
- синдром на неспокойните крака,
- двойно виждане,
- чувствителност на окото към светлина,
- учестено сърцебиене,
- повишено диастолично кръвно налягане,
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замаяване, виене на свят или прималвяване,
- хълщане,
- сухота в устата.

Следните нежелани реакции са съобщени след пускане на пазара на перорален арипипразол, но честотата на тяхната поява е неизвестна:

- ниски нива на белите кръвни клетки,
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта,
- алергична реакция (например подуване на устата, езика, лицето и гърлото, сърбеж, уртикария),
- поява или влошаване на диабет, кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома,
- високи стойности на кръвната захар,

- недостатъчно количество натрий в кръвта,
- загуба на апетит (анорексия),
- намаляване на теллото,
- повишаване на теллото,
- мисли за самоубийство, опит за самоубийство и самоубийство,
- чувство на агресия,
- възбуда,
- нервност,
- комбинация от висока температура, мускулна скованост, учестено дишане, изпотяване, замъглено съзнание и внезапна промяна в кръвното налягане и сърдечната честота, припадане (злокачествен невролептичен синдром),
- гърч,
- серотонинов синдром (реакция, която може да причини усещане за прекомерно щастие, сънливост, тремор, неспокойство, чувство на опиянение, треска, потене или скованост в мускулите),
- говорни смущения,
- фиксация на очните ябълки в една позиция,
- внезапна необяснима смърт,
- животозастрашаващ неравномерен сърдечен ритъм,
- сърдечен пристъп (инфаркт),
- забавен сърдечен ритъм,
- образуване на кръвни съсиреци във вените, особено на краката (симптомите включват подуване на крайника, болка и зачервяване), които могат да стигнат през кръвоносните съдове до белите дробове и да причинят болка в гърдите и затруднено дишане (при наличието на тези симптоми, незабавно потърсете медицинска помощ),
- високо кръвно налягане,
- припадане,
- инцидентно вдишване на храна с риск от пневмония (белодробна инфекция),
- спазъм на мускулите около гласовата кутия,
- възпаление на панкреаса,
- затруднения при преглъщане,
- диария,
- коремен дискомфорт,
- стомашен дискомфорт,
- чернодробна недостатъчност,
- възпаление на черния дроб,
- пожълтяване на кожата и бялата част на очите,
- съобщения за отклонения в чернодробните функционални показатели,
- кожен обрив,
- чувствителност на кожата към светлина,
- оплешивяване,
- засилено потене,
- сериозни алергични реакции като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). DRESS се проявява отначало като грипозни симптоми с обрив по лицето, последвано от разрастване на обрива, висока температура, уголемени лимфни възли, повишени нива на чернодробни ензими, установени при кръвни изследвания, и увеличаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия),
- неестествен мускулен разпад, който може да доведе до проблеми с бъбреците,
- мускулна болка,
- скованост,
- неволно изпускане на урина (инконтиненция),
- затруднено уриниране,
- симптоми на отнемане при новородени в случай на експозиция по време на бременност,
- продължителна и/или болезнена ерекция,
- проблеми в терморегулацията на организма или прегряване,
- гръдна болка,
- оток на ръцете, глезените или краката,

- при изследвания на кръв: променящи се нива на кръвната захар, повишен гликиран хемоглобин,
- неспособност за устояване на импулса, подтика или изкушението да се извършват определени действия, които може да навредят на Вас или на другите и може да включват:
  - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последици за Вас или семейството Ви,
  - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание,
  - неконтролируемо прекомерно пазаруване,
  - неконтролируемо преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо, за да задоволите глада си),
  - склонност за скитане.

Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той/тя ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите.

При пациенти в старческа възраст с деменция се съобщава за повече случаи с фатален изход по време на приема на арипипразол. Освен това се съобщават и случаи на инсулт или “микро” инсулт.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате ABILIFY**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа ABILIFY**

- Активно вещество е: арипипразол.  
Всеки ml съдържа 7,5 mg арипипразол.  
Всеки флакон съдържа 9,75 mg (1,3 ml) арипипразол.
- Други съставки са: сулфобутилтер β-циклодекстрин (SBECD), винена киселина, натриев хидроксид и вода за инжекция.

### **Как изглежда ABILIFY и какво съдържа опаковката**

ABILIFY инжекционен разтвор е бистър, безцветен, воден разтвор.

Всяка кутия съдържа един стъклен флакон тип I за еднократна употреба, с гумена запушалка от

бутил и разкъсваща се алуминиева капачка.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf.: +46 (0) 8 545 286 60

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.