

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

67 mg лактоза в една таблетка

ABILIFY 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие

62,18 mg лактоза в една таблетка

ABILIFY 15 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 15 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие

57 mg лактоза в една таблетка

ABILIFY 30 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 30 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие

186,54 mg лактоза 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 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: препоръчаната начална дневна доза ABILIFY е 10 mg или 15 mg, с поддържаща дневна доза 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето. ABILIFY е ефективен при доза варираща от 10 mg до 30 mg дневно. Не е наблюдавана повишена ефективност при дози по-високи от препоръчаната 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: препоръчаната 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.

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

Специални популации

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на и над 15 години: препоръчаната доза на ABILIFY е 10 mg/дневно, 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. т. 5.1). ABILIFY е ефикасен при дози от 10 до 30 mg/дневно. 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 отсъствие на данни за ефикасност и безопасност (виж също т. 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 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 нежеланите лекарствени реакции включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на теглото (вж. точка 4.8). По тази причина, дози по-високи от 10 mg дневно трябва да се прилагат 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 т. 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 т. 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко увреждане на черния дроб. При тези пациенти е необходимо внимателно определяне на дозата. Въпреки това, при пациентите 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 нарушение.

Пациенти в старческа възраст

Не е установена ефективността на ABILIFY за лечение на шизофрения и биполарно афективно разстройство 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 едновременно употреба на арипипразол с мощни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, дозата на арипипразол трябва да се редуцира. 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 с мощни 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 препоръчвана 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. също т. 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 антипсихотичното 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). Терапията с антипсихотици трябва да се съпътства с наблюдение на високо-рисковите пациенти.

Резултати от епидемиологично проучване сред възрастни пациенти с шизофрения или биполарно афективно разстройство предполагат, че няма повишен риск от склонност към самоубийство при употреба на арипипразол в сравнение с други антипсихотици. Информацията при педиатричната популация не е достатъчна, за да се оцени риска при по-млади пациенти (под 18 годишна възраст), но съществуват доказателства, че суицидният риск остава и след първите 4 седмици на лечение с атипични антипсихотици, включително арипипразол.

Сърдечно-съдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечно-съдово 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 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

При клинични изпитвания на арипипразол, честотата на QT удължаване е било сравнимо с плацебо. Както и при другите антипсихотици, арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилна история на QT удължаване (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

При 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, свързан с антипсихотичните лекарствени продукти. При 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 и 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 признаци на NMS, приемът на всички антипсихотични активни вещества, включително арипипразол, трябва да се преустанови.

Гърчове

При клинични проучвания са докладвани не чести 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 г от 56 до 99 г) 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 сърдечно-съдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

Церебро-вакуларни нежелани реакции

В същите проучвания се съобщава за церебро-вакуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 г., от 78 до 88 г.). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за церебро-вакуларни 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 церебро-вакуларните реакции при пациенти лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на психоза вследствие на 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

Както при други лекарствени продукти, така и при арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

Увеличаване на теглото

Увеличаването 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 и други антипсихотични активни вещества трябва да се използват предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Патологично влечение към хазарта

Докладвани са случаи на патологично влечение към хазарта по време на постмаркетинговия период при пациенти приемащи арипипразол, независимо от това дали са имали такава анамнеза. Пациенти с анамнеза за патологично влечение към хазарта могат да бъдат изложени на по-голям риск и трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.8).

Лактоза

ABILIFY таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, ларп лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради своя α_1 -адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни средства.

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо повишено внимание при употребата 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 -антагониста 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 мощни CYP2D6 инхибитори

В клинично проучване при здрави доброволци, мощния 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 мощни 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, мощният 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 метаболитори едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол, в сравнение с тези при CYP2D6 бързи метаболитори.

При едновременно приложение на кетоконазол или други мощни 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 мощни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

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 есциталопрам) или CYP2D6 се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на концентрациите на арипипразол.

Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори

След едновременно прилагане на карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A4, 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 други мощни 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 мощните CYP3A4 индуктори, дозата на арипипразол трябва да се редуцира до обичайно прилагана доза.

Валпроат и литий

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол, не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол.

Серотонинов синдром

Съобщавани са случаи на серотонинов синдром при пациенти приемащи арипипразол, като е възможна поява на признаци и симптоми свързани с това състояние, особено при едновременно приемане на серотонинергични лекарствени продукти, като например SSRI/SNRI или такива, за които е известно, че повишават концентрацията на арипипразол (вж. точка 4.8).

Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания, дози от 10-30 mg дневно 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-медирания метаболизъм *in vitro*. Ето защо, не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медиранни от тези ензимни системи.

При едновременното приложение на арипипразол с валпроат, литий или ламотригин, не са

наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий или ламотригин.

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.

Кърмене

Арипипразол се отделя в кърмата. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят по време на лечението с арипипразол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както при другите антипсихотици, пациентите трябва да бъдат с повишено внимание при работа с потенциално опасни машини, включително превозни средства, докато не са напълно сигурни, че лечението с арипипразол няма отрицателен ефект върху изпълнението на тези дейности. При някои педиатрични пациенти с биполарно афективно разстройство тип I се наблюдава повишена честота на сомнолентност и отпадналост (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

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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)“.

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, пруритус или уртикария)
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза Хипергликемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия Намаляване на теглото Увеличаване на теглото
Психични нарушения	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Патологично влечение към хазарт Агресия Възбуда Нервност
Нарушения на нервната система	Акатизия Екстрапирамидни и нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония	Невролептичен малигнен синдром (NMS) Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal“, Серотонинов синдром Нарушение на говора
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Диплопия	
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Внезапна необяснима смърт Torsades de pointes Удължаване на QT интервала Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
Стомашно-чревни нарушения	Констипация Диспепсия Гадене		Панкреатит Дисфагия Диария

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
	Хиперсаливация Повръщане		Коремна дискомфорт Стомашен дискомфорт
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) Повишена аспартат аминотрансфераза (AST) Повишена гама глутамил трансфераза (GGT) Повишена алкална фосфатаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция Хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инконтиненция на урина Задържане на урина
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			Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флукутация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

Описание на избрани нежелани реакции

Екстрапирамидни симптоми (EPS)

Шизофрения: при продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с халоперидол (57,3 %). При продължително, 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 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: при 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. При 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

При 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 шизифрения 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 (13-17 години) с шизофрения, честотата и вида на нежеланите 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 избрана юношеска популация с шизофрения (13-17 години) с експозиция до 2 години,

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

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

Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години
Честотата и типа 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.

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

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

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

При 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 сърдечно-съдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо

постоянно проследяване 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: други антипсихотици, АТС код: N05AX12

Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполарно афективно разстройство 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 , серотонинови 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D_4 , серотониновите 5-HT_{2C} и 5-HT₇, алфа1-адренергичните и H_1 хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане 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 до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозо-зависимо намаляване на свързването с ¹¹C-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

Шизофрения

В три краткотрайни (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 продължително лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При сравнително проучване с халоперидол, броя на пациентите при които отговора 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 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale показват значително подобрене спрямо халоперидол.

При 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизирани пациенти с хронична шизофрения, арипипразол е показал значително по-голямо редуциране 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, HDL и LDL.

-Общ холестерол: честотата на промените в нивата от нормални (< 5,18 mmol/l) към високи ($\geq 6,22$ mmol/l) е била 2,5 % при арипипразол и 2,8 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,15 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,115) при арипипразол и -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,148, -0,066) при плацебо.

-Триглицериди на гладно: честотата на промените в нивата от нормални (< 1,69 mmol/l) към високи ($\geq 2,26$ mmol/l) е била 7,4 % при арипипразол и 7,0 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,046) при арипипразол и -0,07 mmol/l (95 % CI: -0,148, 0,007) при плацебо.

-HDL: честотата на промените в нивата от нормални ($\geq 1,04$ mmol/l) към ниски (< 1,04 mmol/l) е била 11,4 % при арипипразол и 12,5 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,03 mmol/l (95 % CI: -0,046, -0,017) при арипипразол и -0,04 mmol/l (95 % CI: -0,056, -0,022) при плацебо.

-LDL на гладно: честотата на промените в нивата от нормални (< 2,59 mmol/l) към високи ($\geq 4,14$ mmol/l) е била 0,6 % при арипипразол и 0,7 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,09 mmol/l (95 % CI: -0,139, -0,047) при арипипразол и -0,06 mmol/l (95 % CI: -0,116, -0,012) при плацебо.

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

В две 3-седмични плацебо контролирани изпитвания на монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно афективно разстройство 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 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, 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, 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 маничните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

В едно 26-седмично плацебо контролирано проучване, със 74-седмично продължение, при манични 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.

При 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 (Y-MRS и MADRS общ скор ≤ 12) на арипипразол (10 mg/дневно до 30 mg/дневно), 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, CGI-BP скор за тежест на заболяването (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.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши

В 6-седмично плацебо контролирано клинично проучване включващо 302 юноши с шизофрения (13-17 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 13-17 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, 0,242-0,879) 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 (13-14 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 0,51 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ия 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 DSM-IV за биполарно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали Y-MRS резултат ≥ 20 при изходните нива. Сред пациентите включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието). Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12-та седмица по Y-MRS общ резултат. 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.

Таблица 1: Средно подобрение спрямо изходните нива по YMRS резултат за психиатрична коморбидност

Психиатрична коморбидност	4-та седмица	12-та седмица	ADHD	4-та седмица	12-та седмица
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Плацебо (n = 52) ^a	7,0	8,2	Плацебо (n = 47) ^b	6,3	7,0
Без психиатрична коморбидност	4-та седмица	12-та седмица	Без ADHD	4-та седмица	12-та седмица
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Плацебо (n = 18)	9,4	9,7	Плацебо (n = 25)	9,9	10,0

^a n = 51 на 4-та седмица

^b n = 46 на 4-та седмица

Най-честите 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 (2-15 mg дневно) и едно с фиксирана доза (5, 10 или 15 mg дневно)] и едно 52-седмично отворено проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с доза 2 mg дневно, увеличена до 5 mg дневно след една седмица и увеличавана с по 5 mg дневно 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 тези дългосрочни проучвания на безопасността е ограничена до 52 седмици. В избрани 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 13-26 седмици (2-15 mg/дневно), част от пациентите със стабилни показатели са останали на арипипразол, а останалите 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 коефициента 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, двойнослепо, 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 стартова доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и показват средна оценка 30 по показателите за обща оценка на тикове по Йейлската скала за обща тежест на тикове (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 до 20 mg на ден и стартова доза от 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойнослепо, 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 (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 3-5 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 в целия организъм, като обема 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 [¹⁴C]-маркиран арипипразол, около 27 % 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

Педиатрична популация

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

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

При проучване с еднократна доза, при пациенти с различна степен на чернодробна цироза

(Child-Pugh Classes A, B и C) 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

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

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани, единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при човека, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: дозо-зависима адренкортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове, при 104-седмично приложение на дози от 20 до 60 mg/kg/дневно (3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо средна стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчаната 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 до 125 mg/kg/дневно (1 до 3 пъти спрямо средна стационарна AUC на максималната препоръчана клинична доза или 16 до 81 пъти максималната препоръчана доза при човека на база mg/m²). Освен това, концентрациите на сулфатните конюгати на хидроксид арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg дневно, 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 фертилността. Късна токсичност, включително дозо-зависима 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 препоръчвана 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 (Е 132)

ABILIFY 10 mg таблетки
Червен железен оксид (Е 172)

ABILIFY 15 mg таблетки
Жълт железен оксид (Е 172)

ABILIFY 30 mg таблетки
Червен железен оксид (Е 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 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

ABILIFY 10 mg таблетки

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

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

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

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

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

ABILIFY 15 mg таблетки

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

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

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

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

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

ABILIFY 30 mg таблетки

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

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

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

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

EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 x 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 <http://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 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: препоръчваната начална дневна доза ABILIFY е 10 mg или 15 mg, с поддържаща дневна доза 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето. ABILIFY е ефективен при доза варираща от 10 mg до 30 mg дневно. Не е наблюдавана повишена ефективност при дози по-високи от препоръчваната 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: препоръчваната 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: за предотвратяване на нови манийни епизоди при пациенти, приемали арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, лечението продължава в същата доза. Промени в дневната дозировка, включително намаляване на дозата, трябва да се обмислят в зависимост от клиничното състояние.

Специални популации

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на и над 15 години: препоръчваната доза на ABILIFY е 10 mg/дневно, 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. т. 5.1). ABILIFY е ефикасен при дози от 10 до 30 mg/дневно. 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 отсъствие на данни за ефикасност и безопасност (виж също т. 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 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 нежеланите лекарствени реакции включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на телото (вж. точка 4.8). По тази причина, дози по-високи от 10 mg дневно трябва да се прилагат 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 т. 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 т. 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко увреждане на черния дроб. При тези пациенти е необходимо внимателно определяне на дозата. Въпреки това, при пациентите 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 нарушение.

Пациенти в старческа възраст

Не е установена ефективността на ABILIFY за лечение на шизофрения и биполарно афективно разстройство 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 едновременно употреба на арипипразол с мощни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, дозата на арипипразол трябва да се редуцира. 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 с мощни 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 препоръчвана 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. също т. 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 антипсихотичното 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). Терапията с антипсихотици трябва да се съпътства с наблюдение на високо-рисковите пациенти.

Резултати от епидемиологично проучване сред възрастни пациенти с шизофрения или биполарно афективно разстройство предполагат, че няма повишен риск от склонност към самоубийство при употреба на арипипразол в сравнение с други антипсихотици. Информацията при педиатричната популация не е достатъчна, за да се оцени риска при по-млади пациенти (под 18 годишна възраст), но съществуват доказателства, че суицидният риск остава и след първите 4 седмици на лечение с атипични антипсихотици, включително арипипразол.

Сърдечно-съдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечно-съдово 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 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

При клинични изпитвания на арипипразол, честотата на QT удължаване е било сравнимо с плацебо. Както и при другите антипсихотици, арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилен история на QT удължаване (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

При 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, свързан с антипсихотичните лекарствени продукти. При 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 и 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 признаци на NMS, приемът на всички антипсихотични активни вещества, включително арипипразол, трябва да се преустанови.

Гърчове

При клинични проучвания са докладвани не чести 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 г от 56 до 99 г) 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 сърдечно-съдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

Церебро-вакуларни нежелани реакции

В същите проучвания се съобщава за церебро-вакуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 г., от 78 до 88 г.). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за церебро-вакуларни 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 церебро-вакуларните реакции при пациенти лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на психоза вследствие на 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

Както при други лекарствени продукти, така и при арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

Увеличаване на теглото

Увеличаването 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 аспирране са свързани с употребата на антипсихотици, включително арипипразол. Арипипразол и други антипсихотични активни вещества трябва да се използват предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Патологично влечение към хазарта

Докладвани са случаи на патологично влечение към хазарта по време на постмаркетинговия период при пациенти приемащи арипипразол, независимо от това дали са имали такава анамнеза. Пациенти с анамнеза за патологично влечение към хазарта могат да бъдат изложени на по-голям риск и трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.8).

Фенилкетонурия

ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, съдържа аспартам – източник на фенилаланин. Той може да бъде вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Лактоза

ABILIFY таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, ларп лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради своя α_1 -адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни средства.

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо повишено внимание при употребата 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 -антагониста 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 мощни CYP2D6 инхибитори

В клинично проучване при здрави доброволци, мощния 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 мощни 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, мощният 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 метаболизатори едновременното приложение на мощни 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 мощни 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 мощни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

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 есциталопрам) или CYP2D6 се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на концентрациите на арипипразол.

Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори

След едновременно прилагане на карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A4, 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 други мощни 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 мощните CYP3A4 индуктори, дозата на арипипразол трябва да се редуцира до обичайно прилагана доза.

Валпроат и литий

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол, не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол.

Серотонинов синдром

Съобщавани са случаи на серотонинов синдром при пациенти приемащи арипипразол, като е възможна поява на признаци и симптоми свързани с това състояние, особено при едновременно приемане на серотонинергични лекарствени продукти, като например SSRI/SNRI или такива, за които е известно, че повишават концентрацията на арипипразол (вж. точка 4.8).

Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания, дози от 10-30 mg дневно 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-медирания метаболизъм *in vitro*. Ето защо, не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медиранни от тези ензимни системи.

При едновременното приложение на арипипразол с валпроат, литий или ламотригин, не са

наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий или ламотригин.

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.

Кърмене

Арипипразол се отделя в кърмата. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят по време на лечението с арипипразол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както при другите антипсихотици, пациентите трябва да бъдат с повишено внимание при работа с потенциално опасни машини, включително превозни средства, докато не са напълно сигурни, че лечението с арипипразол няма отрицателен ефект върху изпълнението на тези дейности. При някои педиатрични пациенти с биполарно афективно разстройство тип I се наблюдава повишена честота на сомнолентност и отпадналост (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

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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)“.

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, пруритус или уртикария)
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза Хипергликемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия Намаляване на теглото Увеличаване на теглото
Психични нарушения	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Патологично влечение към хазарт Агресия Възбуда Нервност
Нарушения на нервната система	Акатизия Екстрапирамидни и нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония	Невролептичен малигнен синдром (NMS) Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal“, Серотонинов синдром Нарушение на говора
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Диплопия	
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Внезапна необяснима смърт Torsades de pointes Удължаване на QT интервала Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
Стомашно-чревни нарушения	Констипация Диспепсия Гадене		Панкреатит Дисфагия Диария

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
	Хиперсаливация Повръщане		Коремна дискомфорт Стомашен дискомфорт
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) Повишена аспартат аминотрансфераза (AST) Повишена гама глутамил трансфераза (GGT) Повишена алкална фосфатаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция Хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инконтиненция на урина Задържане на урина
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			Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флукутация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

Описание на избрани нежелани реакции

Екстрапирамидни симптоми (EPS)

Шизофрения: при продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с халоперидол (57,3 %). При продължително, 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 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: при 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. При 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

При 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 шизифрения 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 (13-17 години) с шизофрения, честотата и вида на нежеланите 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 избрана юношеска популация с шизофрения (13-17 години) с експозиция до 2 години,

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

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

Манийни епизоди при биполарно афективно разстройство тип I при юноши на и над 13 години
Честотата и типа 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.

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

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

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

При 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 сърдечно-съдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо

постоянно проследяване 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: други антипсихотици, АТС код: N05AX12

Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполарно афективно разстройство 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 , серотонинови 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D_4 , серотониновите 5-HT_{2C} и 5-HT₇, алфа1-адренергичните и H_1 хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане 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 до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозо-зависимо намаляване на свързването с ¹¹C-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

Шизофрения

В три краткотрайни (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 продължително лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При сравнително проучване с халоперидол, броя на пациентите при които отговора 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 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale показват значително подобрене спрямо халоперидол.

При 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизирани пациенти с хронична шизофрения, арипипразол е показал значително по-голямо редуциране 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, HDL и LDL.

-Общ холестерол: честотата на промените в нивата от нормални ($< 5,18 \text{ mmol/l}$) към високи ($\geq 6,22 \text{ mmol/l}$) е била 2,5 % при арипипразол и 2,8 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била $-0,15 \text{ mmol/l}$ (95 % CI: $-0,182, -0,115$) при арипипразол и $-0,11 \text{ mmol/l}$ (95 % CI: $-0,148, -0,066$) при плацебо.

-Триглицериди на гладно: честотата на промените в нивата от нормални ($< 1,69 \text{ mmol/l}$) към високи ($\geq 2,26 \text{ mmol/l}$) е била 7,4 % при арипипразол и 7,0 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била $-0,11 \text{ mmol/l}$ (95 % CI: $-0,182, -0,046$) при арипипразол и $-0,07 \text{ mmol/l}$ (95 % CI: $-0,148, 0,007$) при плацебо.

-HDL: честотата на промените в нивата от нормални ($\geq 1,04 \text{ mmol/l}$) към ниски ($< 1,04 \text{ mmol/l}$) е била 11,4 % при арипипразол и 12,5 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била $-0,03 \text{ mmol/l}$ (95 % CI: $-0,046, -0,017$) при арипипразол и $-0,04 \text{ mmol/l}$ (95 % CI: $-0,056, -0,022$) при плацебо.

-LDL на гладно: честотата на промените в нивата от нормални ($< 2,59 \text{ mmol/l}$) към високи ($\geq 4,14 \text{ mmol/l}$) е била 0,6 % при арипипразол и 0,7 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била $-0,09 \text{ mmol/l}$ (95 % CI: $-0,139, -0,047$) при арипипразол и $-0,06 \text{ mmol/l}$ (95 % CI: $-0,116, -0,012$) при плацебо.

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

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

При 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 (Y-MRS и MADRS общ скор ≤ 12) на арипипразол (10 mg/дневно до 30 mg/дневно), 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, CGI-BP скор за тежест на заболяването (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.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши

В 6-седмично плацебо контролирано клинично проучване включващо 302 юноши с шизофрения (13-17 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 13-17 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, 0,242-0,879) 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 (13-14 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 0,51 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ия 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 DSM-IV за биполарно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали Y-MRS резултат ≥ 20 при изходните нива. Сред пациентите включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието). Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12-та седмица по Y-MRS общ резултат. 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.

Таблица 1: Средно подобрение спрямо изходните нива по YMRS резултат за психиатрична коморбидност

Психиатрична коморбидност	4-та седмица	12-та седмица	ADHD	4-та седмица	12-та седмица
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Плацебо (n = 52) ^a	7,0	8,2	Плацебо (n = 47) ^b	6,3	7,0
Без психиатрична коморбидност	4-та седмица	12-та седмица	Без ADHD	4-та седмица	12-та седмица
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Плацебо (n = 18)	9,4	9,7	Плацебо (n = 25)	9,9	10,0

^a n = 51 на 4-та седмица

^b n = 46 на 4-та седмица

Най-честите 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 (2-15 mg дневно) и едно с фиксирана доза (5, 10 или 15 mg дневно)] и едно 52-седмично отворено проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с доза 2 mg дневно, увеличена до 5 mg дневно след една седмица и увеличавана с по 5 mg дневно 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 тези дългосрочни проучвания на безопасността е ограничена до 52 седмици. В избрани 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 13-26 седмици (2-15 mg/дневно), част от пациентите със стабилни показатели са останали на арипипразол, а останалите 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 коефициента 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, двойнослепо, 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 стартова доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и показват средна оценка 30 по показателите за обща оценка на тикове по Йейлската скала за обща тежест на тикове (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 до 20 mg на ден и стартова доза от 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойнослепо, 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 (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 3-5 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 в целия организъм, като обема 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 [¹⁴C]-маркиран арипипразол, около 27 % 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

Педиатрична популация

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

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

При проучване с еднократна доза, при пациенти с различна степен на чернодробна цироза

(Child-Pugh Classes A, B и C) 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

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

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани, единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при човека, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: дозо-зависима адренкортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове, при 104-седмично приложение на дози от 20 до 60 mg/kg/дневно (3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо средна стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчаната 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 до 125 mg/kg/дневно (1 до 3 пъти спрямо средна стационарна AUC на максималната препоръчана клинична доза или 16 до 81 пъти максималната препоръчана доза при човека на база mg/m²). Освен това, концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg дневно, 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 фертилността. Късна токсичност, включително дозо-зависима 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 препоръчвана 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 (Е 951)
Ацесулфам калий
Ванилов аромат (включително ванилин и етил ванилин)
Винена киселина
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

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

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

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата
червен железен оксид (Е 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 x 1, 28 x 1, 49 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

ABILIFY 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата)

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

ABILIFY 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

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

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

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 x 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 <http://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 парахидроксibenзоат (E 218), 0,2 mg пропил парахидроксibenзоат (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 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: препоръчаната начална дневна доза ABILIFY е 10 mg или 15 mg (т.е. 10 или 15 ml разтвор), с поддържаща дневна доза 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето. ABILIFY е ефективен при доза варираща от 10 mg до 30 mg дневно (т.е. 10 до 30 ml разтвор дневно). Не е наблюдавана повишена ефективност при дози по-високи от препоръчаната 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: препоръчаната начална доза ABILIFY е 15 mg (т.е. 15 ml разтвор дневно), 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: за предотвратяване на нови манийни епизоди при пациенти, приемали арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, лечението продължава в същата доза. Промени в дневната дозировка, включително намаляване на дозата, трябва да се обмислят в зависимост от

клиничното състояние.

Специални популации

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши на и над 15 години: препоръчаната доза на ABILIFY е 10 mg/дневно, 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. т 5.1). ABILIFY е ефикасен при дози от 10 до 30 mg/дневно. 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 отсъствие на данни за ефикасност и безопасност (виж също т. 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 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 нежеланите лекарствени реакции включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на телото (вж. точка 4.8). По тази причина, дози по-високи от 10 mg дневно трябва да се прилагат 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 т. 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 т. 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко увреждане на черния дроб. При тези пациенти е необходимо внимателно определяне на дозата. Въпреки това, при пациентите 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 нарушение.

Пациенти в старческа възраст

Не е установена ефективността на ABILIFY за лечение на шизофрения и биполарно афективно разстройство 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 едновременно употреба на арипипразол с мощни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, дозата на арипипразол трябва да се редуцира. 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 с мощни 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 препоръчвана 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. също т. 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 антипсихотичното 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). Терапията с антипсихотици трябва да се съпътства с наблюдение на високо-рисковите пациенти.

Резултати от епидемиологично проучване сред възрастни пациенти с шизофрения или биполарно афективно разстройство предполагат, че няма повишен риск от склонност към самоубийство при употреба на арипипразол в сравнение с други антипсихотици. Информацията при педиатричната популация не е достатъчна, за да се оцени риска при по-млади пациенти (под 18 годишна възраст), но съществуват доказателства, че суицидният риск остава и след първите 4 седмици на лечение с атипични антипсихотици, включително арипипразол.

Сърдечно-съдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечно-съдово 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 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

При клинични изпитвания на арипипразол, честотата на QT удължаване е било сравнимо с плацебо. Както и при другите антипсихотици, арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилна история на QT удължаване (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

При 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, свързан с антипсихотичните лекарствени продукти. При 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 и 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 признаци на NMS, приемът на всички антипсихотични активни вещества, включително арипипразол, трябва да се преустанови.

Гърчове

При клинични проучвания са докладвани не чести 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 г от 56 до 99 г) 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 сърдечно-съдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

Церебро-вакуларни нежелани реакции

В същите проучвания се съобщава за церебро-вакуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 г., от 78 до 88 г.). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за церебро-вакуларни 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 церебро-вакуларните реакции при пациенти лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на психоза вследствие на 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

Както при други лекарствени продукти, така и при арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

Увеличаване на теглото

Увеличаването 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 и други антипсихотични активни вещества трябва да се използват предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Патологично влечение към хазарта

Докладвани са случаи на патологично влечение към хазарта по време на постмаркетинговия период при пациенти приемащи арипипразол, независимо от това дали са имали такава анамнеза. Пациенти с анамнеза за патологично влечение към хазарта могат да бъдат изложени на по-голям риск и трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.8).

Непоносимост

Пероралният разтвор съдържа захароза. Пациенти с редки вродени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат пероралния разтвор.

Пероралният разтвор съдържа метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат, които могат да причинят алергични реакции (възможно е да се проявят по-късно).

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради своя α_1 -адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни средства.

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо повишено внимание при употребата 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 -антагониста 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 мощни CYP2D6 инхибитори

В клинично проучване при здрави доброволци, мощния 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 мощни 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, мощният 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 метаболизатори едновременното приложение на мощни 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 мощни 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 мощни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

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 есциталопрам) или CYP2D6 се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на концентрациите на арипипразол.

Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори

След едновременно прилагане на карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A4, 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 други мощни 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 мощните CYP3A4 индуктори, дозата на арипипразол трябва да се редуцира до обичайно прилагана доза.

Валпроат и литий

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол, не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол.

Серотонинов синдром

Съобщавани са случаи на серотонинов синдром при пациенти приемащи арипипразол, като е възможна поява на признаци и симптоми свързани с това състояние, особено при едновременно приемане на серотонинергични лекарствени продукти, като например SSRI/SNRI или такива, за които е известно, че повишават концентрацията на арипипразол (вж. точка 4.8).

Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания, дози от 10-30 mg дневно 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 ензимни системи.

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

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.

Кърмене

Арипипразол се отделя в кърмата. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят по

време на лечението с арипипразол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както при другите антипсихотици, пациентите трябва да бъдат с повишено внимание при работа с потенциално опасни машини, включително превозни средства, докато не са напълно сигурни, че лечението с арипипразол няма отрицателен ефект върху изпълнението на тези дейности. При някои педиатрични пациенти с биполарно афективно разстройство тип I се наблюдава повишена честота на сомнолентност и отпадналост (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

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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)“.

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, пруритус или уртикария)
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза Хипергликемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия Намаляване на теглото Увеличаване на теглото
Психични нарушения	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Патологично влечение към хазарт Агресия Възбуда

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			Нервност
Нарушения на нервната система	Акатизия Екстрапирамидн и нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония	Невролептичен малигнен синдром (NMS) Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal“, Серотонинов синдром Нарушение на говора
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Диплопия	
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Внезапна необяснима смърт Torsades de pointes Удължаване на QT интервала Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
Стомашно-чревни нарушения	Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане		Панкреатит Дисфагия Диария Коремн дискомфорт Стомашен дискомфорт
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) Повишена аспартат аминотрансфераза (AST) Повишена гама глутамил трансфераза (GGT) Повишена алкална фосфатаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Реакция на фоточувствителност Алоpecia Хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Рабдомиолиза Миалгия Скованост

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инконтиненция на урина Задържане на урина
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			Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флукутация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

Описание на избрани нежелани реакции

Екстрапирамидни симптоми (EPS)

Шизофрения: при продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с халоперидол (57,3 %). При продължително, 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 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: при 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. При 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

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

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

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

Честотата и типа 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.

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

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

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

При 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 сърдечно-съдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване 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: други антипсихотици, АТС код: N05AX12

Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполарно афективно разстройство 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 D₂ и D₃, серотонинови 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D₄, серотониновите 5-HT_{2C} и 5-HT₇, алфа1-адренергичните и H₁ хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане 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 до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозо-зависимо намаляване на свързването с ¹¹C-раклоприд, специфичен D₂/D₃ рецепторен лиганд, в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

Клинична ефикасност и безопасност

Шизофрения

В три краткотрайни (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 продължително лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При сравнително проучване с халоперидол, броя на пациентите при които отговора 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 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale показват значително подобрене спрямо халоперидол.

При 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизиран пациенти с хронична шизофрения, арипипразол е показал значително по-голямо редуциране 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, HDL и LDL.

-Общ холестерол: честотата на промените в нивата от нормални (< 5,18 mmol/l) към високи (≥ 6,22 mmol/l) е била 2,5 % при арипипразол и 2,8 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,15 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,115) при арипипразол и -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,148, -0,066) при плацебо.

-Триглицериди на гладно: честотата на промените в нивата от нормални (< 1,69 mmol/l) към високи (≥ 2,26 mmol/l) е била 7,4 % при арипипразол и 7,0 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,046) при арипипразол и -0,07 mmol/l (95 % CI: -0,148, 0,007) при плацебо.

-HDL: честотата на промените в нивата от нормални ($\geq 1,04$ mmol/l) към ниски ($< 1,04$ mmol/l) е била 11,4 % при арипипразол и 12,5 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била $-0,03$ mmol/l (95 % CI: $-0,046, -0,017$) при арипипразол и $-0,04$ mmol/l (95 % CI: $-0,056, -0,022$) при плацебо.

-LDL на гладно: честотата на промените в нивата от нормални ($< 2,59$ mmol/l) към високи ($\geq 4,14$ mmol/l) е била 0,6 % при арипипразол и 0,7 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била $-0,09$ mmol/l (95 % CI: $-0,139, -0,047$) при арипипразол и $-0,06$ mmol/l (95 % CI: $-0,116, -0,012$) при плацебо.

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

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

При 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 (Y-MRS и MADRS общ скор ≤ 12) на арипипразол (10 mg/дневно до 30 mg/дневно), 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, CGI-BP скор за тежест на заболяването (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. Стабилизираните 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 (13-17 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 13-17 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, 0,242-0,879) 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 (13-14 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 0,51 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ия 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 DSM-IV за биполарно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали Y-MRS резултат ≥ 20 при изходните нива. Сред пациентите включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието). Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12-та седмица по Y-MRS общ резултат. 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.

Таблица 1: Средно подобрение спрямо изходните нива по YMRS резултат за психиатрична коморбидност

Психиатрична коморбидност	4-та седмица	12-та седмица	ADHD	4-та седмица	12-та седмица
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6

ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Плацебо (n = 52) ^a	7,0	8,2	Плацебо (n = 47) ^b	6,3	7,0
Без психиатрична коморбидност	4-та седмица	12-та седмица	Без ADHD	4-та седмица	12-та седмица
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Плацебо (n = 18)	9,4	9,7	Плацебо (n = 25)	9,9	10,0

^a n = 51 на 4-та седмица

^b n = 46 на 4-та седмица

Най-честите 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 (2-15 mg дневно) и едно с фиксирана доза (5, 10 или 15 mg дневно)] и едно 52-седмично отворено проучване. Дозирането в тези проучвания е започнало с доза 2 mg дневно, увеличена до 5 mg дневно след една седмица и увеличавана с по 5 mg дневно 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 тези дългосрочни проучвания на безопасността е ограничена до 52 седмици. В избрани 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 13-26 седмици (2-15 mg/дневно), част от пациентите със стабилни показатели са останали на арипипразол, а останалите 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 коефициента 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 стартова доза от 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и показват средна оценка 30 по показателите за обща оценка на тикове по Йейлската скала за обща тежест на тикове (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 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 до 20 mg на ден и стартова 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 (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 3-5 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 в целия организъм, като обема 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 [¹⁴C]-маркиран арипипразол, около 27 % 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 дозо-пропорционална.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Педиатрична популация

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

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

При проучване с еднократна доза, при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (Child-Pugh Classes A, B и C) 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

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

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани, единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при човека, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: дозо-зависима адреностероидна токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове, при 104-седмично приложение на дози от 20 до 60 mg/kg/дневно (3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната

препоръчана доза при човек) и повишаване честотата на аденокортикалните карциноми и комбинирани аденокортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо средна стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчаната 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 до 125 mg/kg/дневно (1 до 3 пъти спрямо средна стационарна AUC на максималната препоръчана клинична доза или 16 до 81 пъти максималната препоръчана доза при човека на база mg/m²). Освен това, концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg дневно, 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 фертилността. Късна токсичност, включително доза-зависима 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 препоръчвана 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)
Пропилен гликол
Пропил парахидроксибензоат (E 216)
Натриев хидроксид
Захароза
Пречистена вода
Натурален портокалов крем с други натурални аромати

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, 150 или 480 ml в една бутилка. Всяка кутия съдържа 1 бутилка и разграфена полипропиленова мерителна чашка, както и калибриран полипропиленов капкомер от полиетилен с ниска плътност.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

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 <http://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

Възрастни

Препоръчваната начална доза ABILIFY инжекционен разтвор е 9,75 mg (1,3 ml), прилаган като еднократна мускулна инжекция. Ефективната доза ABILIFY инжекционен разтвор е 5,25-15 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 лекарства 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 продължително лечение с перорален арипипразол, виж Кратката характеристика на ABILIFY таблетки, ABILIFY таблетки разтварящи се в устата, или ABILIFY перорален разтвор.

Специални популации

Педиатрична популация

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

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко увреждане на черния дроб. При тези пациенти е необходимо внимателно определяне на дозата. Въпреки това, при пациентите 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 нарушение.

Старческа възраст

Не е установена ефективността на ABILIFY инжекционен разтвор 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 едновременно употреба на арипипразол с мощни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, дозата на арипипразол трябва да се редуцира. 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 с мощни 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 препоръчвана 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.

ABILIFY инжекционен разтвор 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 биполарно афективно разстройство тип I.

Едновременно прилагане 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 лекарства (независимо дали лекарствата са били предписани или са неодобрили за употреба).

По време на антипсихотичното 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). Терапията с антипсихотици трябва да се съпътства с наблюдение на високо-рисковите пациенти.

Резултати от епидемиологично проучване сред възрастни пациенти с шизофрения или биполарно афективно разстройство предполагат, че няма повишен риск от склонност към самоубийство при употреба на арипипразол в сравнение с други антипсихотици. Информацията при педиатричната популация не е достатъчна, за да се оцени риска при по-млади пациенти (под 18 годишна възраст), но съществуват доказателства, че суицидният риск остава и след първите 4 седмици на лечение с атипични антипсихотици, включително арипипразол.

Сърдечно-съдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с доказано сърдечно-съдово 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 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 (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT интервала

При клинични изпитвания на лечение с перорален арипипразол, честотата на QT удължаване е била сравнима с плацебо. Както и при другите антипсихотици, арипипразол трябва да се използва предпазливо при пациенти с фамилен история на QT удължаване (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

При 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, свързан с антипсихотичните лекарствени продукти. При 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 и 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 признаци на NMS, приемът на всички антипсихотични активни вещества, включително арипипразол, трябва да се преустанови.

Гърчове

При клинични проучвания са докладвани не чести 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 г от 56 до 99 г) 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 сърдечно-съдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

Церебро-вакуларни нежелани реакции

В същите проучвания се съобщава за церебро-вакуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 г., от 78 до 88 г.). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за церебро-вакуларни 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 церебро-вакуларните реакции при пациенти лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на психоза вследствие на 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

Както при други лекарствени продукти, така и при арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

Увеличаване на теглото

Увеличаването 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 аспирация са свързани с употребата на антипсихотици, включително арипипразол. Арипипразол и други антипсихотични активни вещества трябва да се използват предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Патологично влечение към хазарта

Докладвани са случаи на патологично влечение към хазарта по време на постмаркетинговия период при пациенти приемачи арипипразол, независимо от това дали са имали такава анамнеза. Пациенти с анамнеза за патологично влечение към хазарта могат да бъдат изложени на по-голям риск и трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.8).

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Поради своя α_1 -адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни средства.

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо повишено внимание при употребата 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, H₂-антагониста 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 мощни CYP2D6 инхибитори

В клинично проучване на перорален арипипразол при здрави доброволци, мощният 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 мощни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

Кетоконазол и други CYP3A4 инхибитори

В клинично проучване на перорален арипипразол при здрави доброволци, мощният 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 мощни 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 мощни 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 мощни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

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 езситалограм) или CYP2D6 се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на концентрациите на арипипразол.

Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори

След едновременно прилагане на карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A4, 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 други мощни 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 мощните CYP3A4 индуктори, дозата на арипипразол трябва да се редуцира до обичайно прилагана доза.

Валпроат и литий

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол, не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол.

Серотонинов синдром

Съобщавани са случаи на серотонинов синдром при пациенти приемащи арипипразол, като е възможна поява на признаци и симптоми свързани с това състояние, особено при едновременно приемане на серотонинергични лекарствени продукти, като например SSRI/SNRI или такива, за които е известно, че повишават концентрацията на арипипразол (вж. точка 4.8).

Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

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.

В клинични проучвания, перорални дози от 10-30 mg арипипразол дневно, 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-медиацията метаболизъм *in vitro*. Ето защо, не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медиирани от тези ензимни системи.

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

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.

Кърмене

Арипипразол се отделя в кърмата. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят по време на лечението с арипипразол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както при другите антипсихотици, пациентите трябва да бъдат с повишено внимание при работа с потенциално опасни машини, включително превозни средства, докато не са напълно сигурни, че лечението с арипипразол няма отрицателен ефект върху изпълнението на тези дейности. При някои педиатрични пациенти с биполярно афективно разстройство тип I се наблюдава повишена честота на сомнолентност и отпадналост (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

Представените по-долу нежелани реакции са наблюдавани по-често ($\geq 1/100$) в сравнение с плацебо, или са определени като вероятно свързани с лечението, значими нежелани реакции при клинични изпитвания с арипипразол (вж. точка 5.1).

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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)“.

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, пруритус или уртикария)
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза Хипергликемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия Намаляване на теглото Увеличаване на теглото
Психични нарушения	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Патологично влечение към хазарт Агресия

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			Възбуда Нервност
Нарушения на нервната система	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония	Невролептичен малигнен синдром (NMS) Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal“, Серотонинов синдром Нарушение на говора
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Диплопия	
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Внезапна необяснима смърт Torsades de pointes Удължаване на QT интервала Камерни аритмии Сърдечен арест Брадикардия
Съдови нарушения		Повишено диастолично кръвно налягане Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
Стомашно-чревни нарушения	Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане	Сухота в устата	Панкреатит Дисфагия Диария Кореман дискомфорт Стомашен дискомфорт
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) Повишена аспартат аминотрансфераза (AST) Повишена гама глутамил трансфераза (GGT) Повишена алкална фосфатаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Реакция на фоточувствителност Алоpecia Хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Рабдомиолиза Миалгия Скованост

	Чести	Нечести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инконтиненция на урина Задържане на урина
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			Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флукутация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

Описание на избрани нежелани реакции

Екстрапирамидни симптоми (EPS)

Шизофрения: при продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с халоперидол (57,3 %). При продължително, 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 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: при 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. При 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

При 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, 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 (13-17 години) с шизофрения, честотата и вида на нежеланите реакции са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти, с изключение на следните нежелани събития, които са наблюдавани по-често при юноши, приемащи перорално арипипразол, отколкото при възрастни, 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 избрана юношеска популация с шизофрения (13-17 години) с експозиция до 2 години, случаите на ниски серумни нива на пролактин при юноши от женски пол ($< 3 \text{ ng/ml}$) и от мъжки пол ($< 2 \text{ ng/ml}$) са били съответно 29,5 % и 48,3 %. В младежката (13-17 години) популация с шизофрения, с експозиция на арипипразол от 5 до 30 mg в продължение на до 72 месеца, случаите на ниски серумни нива на пролактин при жените ($< 3 \text{ ng/ml}$) и мъжете ($< 2 \text{ ng/ml}$) бяха съответно 25,6 % и 45,0 %.

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

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

Честотата и типа 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.

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

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

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

При 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 сърдечно-съдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване 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: други антипсихотици, АТС код: N05AX12

Механизъм на действие

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения и биполарно афективно разстройство 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 D₂ и D₃, серотонинови 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D₄, серотониновите 5-HT_{2C} и 5-HT₇, алфа1-адренергичните и H₁ хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане 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 до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозо-зависимо намаляване на свързването с ¹¹C-раклоприд, специфичен D₂/D₃ 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 при пациенти с ABILIFY инжекционен разтвор

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

При едно краткосрочно (24-часово) плацебо-контролирано проучване с участието на 291 болни с биполарно афективно разстройство, показващи ажитация и смущения в поведението, ABILIFY инжекционен разтвор е показал статистически значимо по-голямо подобрене на симптомите на ажитация/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 ажитация е наблюдавана подобна тенденция на ефикасност в цялата популация, но статистическа значимост не може да бъде установена поради намаленият обхват на извадката.

Шизофрения при пациенти с перорален арипипразол

В три краткотрайни (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 продължително лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При сравнително проучване с халоперидол, броя на пациентите при които отговора 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 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale показват значително подобрене спрямо халоперидол.

При 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизирани пациенти с хронична шизофрения, перорален арипипразол е показал значително по-голямо редуциране 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, HDL и LDL.

-Общ холестерол: честотата на промените в нивата от нормални (< 5,18 mmol/l) към високи ($\geq$ 6,22 mmol/l) е била 2,5 % при арипипразол и 2,8 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,15 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,115) при арипипразол и -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,148, -0,066) при плацебо.

-Триглицериди на гладно: честотата на промените в нивата от нормални (< 1,69 mmol/l) към високи ($\geq$ 2,26 mmol/l) е била 7,4 % при арипипразол и 7,0 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,046) при арипипразол и -0,07 mmol/l (95 % CI: -0,148, 0,007) при плацебо.

-HDL: честотата на промените в нивата от нормални ($\geq$ 1,04 mmol/l) към ниски (< 1,04 mmol/l) е била 11,4 % при арипипразол и 12,5 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,03 mmol/l (95 % CI: -0,046, -0,017) при арипипразол и -0,04 mmol/l (95 % CI: -0,056, -0,022) при плацебо.

-LDL на гладно: честотата на промените в нивата от нормални (< 2,59 mmol/l) към високи ($\geq$ 4,14 mmol/l) е била 0,6 % при арипипразол и 0,7 % при плацебо, а средната промяна от изходно ниво е била -0,09 mmol/l (95 % CI: -0,139, -0,047) при арипипразол и -0,06 mmol/l (95 % CI: -0,116, -0,012) при плацебо.

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

При 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.

При 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.

При 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.

При 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.

При 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 (Y-MRS и MADRS общ скор ≤ 12) на арипипразол (10 mg/дневно до 30 mg/дневно), 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, CGI-BP скор за тежест на заболяването (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.

Педиатрична популация

Шизофрения при юноши с перорален арипипразол

В 6-седмично плацебо контролирано клинично проучване включващо 302 юноши с шизофрения (13-17 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 13-17 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, 0,242-0,879) 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 (13-14 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 0,51 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ия 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 с перорален арипипразол

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 DSM-IV за биполарно афективно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали Y-MRS резултат ≥ 20 при изходните нива. Сред пациентите включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациента са имали съпътстваща диагноза ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието). Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо за промяна от изходните нива на 4-та и 12-та седмица по Y-MRS общ резултат. 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.

Таблица 1: Средно подобрение спрямо изходните нива по YMRS резултат за психиатрична коморбидност

Психиатрична коморбидност	4-та седмица	12-та седмица	ADHD	4-та седмица	12-та седмица
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Плацебо (n = 52) ^a	7,0	8,2	Плацебо (n = 47) ^b	6,3	7,0
Без психиатрична коморбидност	4-та седмица	12-та седмица	Без ADHD	4-та седмица	12-та седмица
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Плацебо (n = 18)	9,4	9,7	Плацебо (n = 25)	9,9	10,0

^a n = 51 на 4-та седмица

^b n = 46 на 4-та седмица

Най-честите 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.

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 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

ABILIFY инжекционен разтвор, 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-високо 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

Арипипразол се разпределя в целия организъм, като обема 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 [^{14}C]-маркиран арипипразол, около 27 % 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

Педиатрична популация

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

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

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

При проучване с еднократна доза, при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (Child-Pugh Classes A, B и C) 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

Прилагането на арипипразол 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 препоръчвана 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.

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

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани, единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при човека, 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 до 60 mg/kg/дневно (3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо средна стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчаната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксиглираните метаболити на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 до 125 mg/kg/дневно (1 до 3 пъти спрямо средна стационарна AUC на максималната препоръчана клинична доза или 16 до 81 пъти максималната препоръчана доза при човека на база mg/m²). Освен това, концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg дневно, 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 фертилността. 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 препоръчвана 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 еднократно приложение, с гумена бутилова запушалка, запечатана с алуминиева капачка.

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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

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}

Подобна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската

агенция по лекарствата <http://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

Bristol-Myers Squibb Srl
Contrada Fontana Del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Италия

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Великобритания

Elaiapharm
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

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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)

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 при всички следващи съгласувани 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
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА 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

14 x 1 таблетки

28 x 1 таблетки

49 x 1 таблетки

56 x 1 таблетки

98 x 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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 x 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
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА**

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

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА 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

14 x 1 таблетки

28 x 1 таблетки

49 x 1 таблетки

56 x 1 таблетки

98 x 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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 x 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
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА**

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

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА 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

14 x 1 таблетки

28 x 1 таблетки

49 x 1 таблетки

56 x 1 таблетки

98 x 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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 x 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
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА**

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

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА 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

14 x 1 таблетки

28 x 1 таблетки

49 x 1 таблетки

56 x 1 таблетки

98 x 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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 x 1 таблетка)
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 x 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
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА**

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

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА 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

14 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата

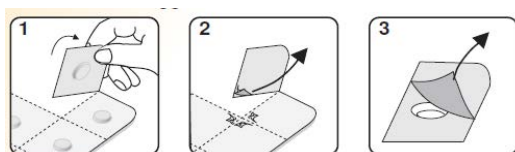
28 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата

49 x 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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата)
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата)
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 x 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
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА**

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

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА 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

14 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата

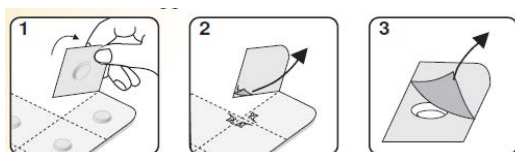
28 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата

49 x 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 ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата)
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата)
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 x 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
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА**

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

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА 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

14 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата

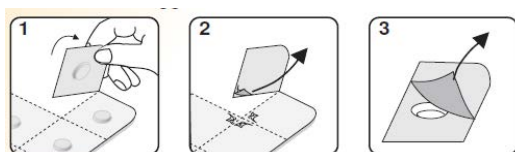
28 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата

49 x 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 ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата)
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата)
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 x 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 — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА**

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

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТА 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

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

Вторична опаковка:

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

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**

Вторична 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**ВТОРИЧНА 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: сулфбутил b-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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

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**

ТЕКСТ ВЪРХУ 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 представляват ABILIFY таблетки и за какво се използват
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY таблетки
3. Как да приемате ABILIFY таблетки
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ABILIFY таблетки
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представляват ABILIFY таблетки и за какво се използват

ABILIFY таблетки съдържат активното вещество арипипразол, което принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. Той 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 могат да изпаднат в депресия, да изпитват чувство на вина, тревожност или напрежение.

ABILIFY таблетки се използват 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 те също предотвратяват възобновяването на тези симптоми при пациенти, които са се повлияли от лечението с ABILIFY таблетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY таблетки

Не приемайте ABILIFY таблетки

- 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 таблетки, 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

- припадъци
- неволни, неправилни движения на мускулите, особено на лицето
- сърдечно-съдови заболявания, предишни сърдечно-съдови заболявания в семейството, инсулт или "микро" инсулт, абнормно кръвно налягане
- наличие на кръвни съсиреци или фамилни данни за такива, тъй като употребата на антипсихотични средства се асоциира с образуването на кръвни съсиреци
- силно 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 прекарали инсулт или "микро" инсулт.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате мисли или чувства, които да са насочени към самонараняване. Има съобщения за проява на мисли и опити за самоубийство по време на лечение с аripипразол.

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.

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 таблетки

Информирайте 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 таблетки могат да увеличат ефекта на лекарствата, използвани за понижаване на кръвното налягане. Уверете се, че Вашия лекар знае, че приемате лекарства за контролиране на кръвното налягане.

Приемането на ABILIFY таблетки заедно с други лекарства може да наложи промяна в дозировката на ABILIFY таблетки. Особено важно е да уведомите лекаря за следните лекарства:

- Лекарства за коригиране на сърдечния ритъм
- Антидепресанти или билкови препарати използвани за лечение на депресия и безпокойство
- Противогъбични средства
- Някои лекарства за лечение на HIV инфекция
- Антikonвулсанти, използвани за лечение на епилепсия

Лекарства, повишаващи нивото на серотонин: триптани, трамадол, триптофан, SSRI (например пароксетин и флуоксетин), трициклични антидепресанти (например кломипрамин, амитриптилин), петидин, жълт кантарион и венлафаксин. Тъй като тези лекарства повишават риска от нежелани лекарствени реакции, ако получите някакъв необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства в комбинация с ABILIFY таблетки, консултирайте се с Вашия лекар.

ABILIFY таблетки с храна, напитки и алкохол

ABILIFY таблетки могат да се приемат независимо от режима на хранене (с или без храна). 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 таблетки 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.

При кърмене уведомете незабавно вашия лекар.

Ако приемате ABILIFY таблетки, не трябва да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини преди да установите как Ви въздействат ABILIFY таблетки.

ABILIFY таблетки съдържат лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди да започнете приема на това лекарство.

3. Как да приемате ABILIFY таблетки

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 лекарствен продукт 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 може да ви предпише по-ниска или по-висока доза, но не повече от 30 mg дневно.

Ако смятате, че ефекта на ABILIFY таблетки е прекалено силен или прекалено слаб за Вас, обсъдете го с Вашия лекар или фармацевт.

Опитайте се да приемате ABILIFY таблетки по едно и също време всеки ден. Няма значение дали ги приемате с или без храна. Винаги приемайте таблетките цели, с вода.

Дори ако се чувствата по-добре, не променяйте дозата ABILIFY таблетки и не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза ABILIFY таблетки

Ако установите, че сте приели повече ABILIFY таблетки от предписаните (или ако някой друг е приел от Вашите ABILIFY таблетки), веднага потърсете Вашия лекар. Ако не може да го откриете, отидете в най-близката болница и вземете със себе си опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете ABILIFY таблетки

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 таблетки

Не прекратявайте лечението си само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължите употребата на ABILIFY таблетки 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,
- неконтролирано потрепване, конвулсивни движения или гърчене, синдром на неспокойните крака,
- 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 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),
- хълцане,
- двойно виждане,
- учестено сърцебиене,
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замаяване, виене на свят или прималяване.

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 (напр. 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 телото,
- мисли за самоубийство, опит за самоубийство и самоубийство,
- силно влечение към хазарт,
- 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,
- 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 към светлина,
- оплешивяване,
- засилено потене,
- 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.

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 (по-чести от 1 на 10 пациента), 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 (по-чести 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 таблетки

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.

С оглед предпазване от овлажняване, съхранявайте лекарствения продукт в оригиналната му опаковка.

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 съдържат ABILIFY таблетки

- Активното 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.
- Другите 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 изглеждат ABILIFY таблетки 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 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1 или 98 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

Производител

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Италия

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Великобритания

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 Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

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 Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

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 <http://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 представляват ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, и за какво се използват
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата
3. Как да приемате ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представляват ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, и за какво се използва

ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, съдържат активното вещество арипипразол, което принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. Той 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 могат да изпаднат в депресия, да изпитват чувство на вина, тревожност или напрежение.

ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, се използват 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 той също предотвратява възобновяването на тези симптоми при пациенти, които са се повлияли от лечението с ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата

Не приемайте ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата

- 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, 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
- припадъци
- неволни, неправилни движения на мускулите, особено на лицето
- сърдечно-съдови заболявания, предишни сърдечно-съдови заболявания в семейството, инсулт или "микро" инсулт, абнормно кръвно налягане
- наличие на кръвни съсиреци или фамилни данни за такива, тъй като употребата на антипсихотични средства се асоциира с образуването на кръвни съсиреци
- силно 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 да 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.

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 таблетки, диспергиращи се в устата

Информирайте 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 таблетки, диспергиращи се в устата, могат да увеличат ефекта на лекарствата, използвани за понижаване на кръвното налягане. Уверете се, че Вашия лекар знае, че приемате лекарства за контролиране на кръвното налягане.

Приемането на ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, заедно с други лекарства може да наложи промяна в дозировката на ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата. Особено важно е да уведомите лекаря за следните лекарства:

- Лекарства за коригиране на сърдечния ритъм
- Антидепресанти или билкови препарати използвани за лечение на депресия и безпокойство
- Противогъбични средства
- Някои лекарства за лечение на HIV инфекция
- Антikonвулсанти, използвани за лечение на епилепсия

Лекарства, повишаващи нивото на серотонин: триптани, трамадол, триптофан, SSRI (например пароксетин и флуоксетин), трициклични антидепресанти (например кломипрамин, амитриптилин), петидин, жълт кантарион и венлафаксин. Тъй като тези лекарства повишават риска от нежелани лекарствени реакции, ако получите някакъв необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства в комбинация с ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, консултирайте се с Вашия лекар.

ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, с храна, напитки и алкохол

ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, могат да се приемат независимо от режима на хранене (с или без храна).

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 таблетки, диспергиращи се в устата, 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.

При кърмене уведомете незабавно вашия лекар.

Ако приемате ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, не трябва да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини преди да установите как Ви въздействат ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата.

ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, съдържат аспартам

Пациенти, които не могат да приемат фенилаланин трябва да знаят, че ABILIFY диспергиращи се в устата таблетки съдържат аспартам – източник на фенилаланин. **Той може да бъде вреден за пациенти с фенилкетонурия.**

ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, съдържат лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казвал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди да започнете приема на този лекарствен продукт.

3. Как да приемате ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата

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 лекарствен продукт 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 може да ви предпише по-ниска или по-висока доза, но не повече от 30 mg дневно.

Ако смятате, че ефекта на ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, е прекалено силен или прекалено слаб за Вас, обсъдете го с Вашия лекар или фармацевт.

Опитайте се да приемате ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, по едно и също време всеки ден. Няма значение дали ги приемате с 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 с или без течност.

Можете и да диспергирате таблетката във вода, като изпиете получената суспензия.

Дори ако се чувствата по-добре, не променяйте дозата ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, и не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата

Ако установите, че сте приели повече ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, от предписаното (или ако някой друг е приел от Вашите ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата), веднага потърсете Вашия лекар. Ако не може да го откриете, отидете в най-близката болница и вземете със себе си опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата

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 таблетки, диспергиращи се в устата

Не прекратявайте лечението си само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължите употребата на ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, 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,
- неконтролирано потрепване, конвулсивни движения или гърчене, синдром на неспокойните крака,
- 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 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),
- хълцане,
- двойно виждане,
- учестено сърцебиене,
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замаяване, виене на свят или прималвяване.

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 (напр. 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 телото,
- повишаване на телото,
- мисли за самоубийство, опит за самоубийство и самоубийство,
- силно влечение към хазарт,
- 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,
- 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 към светлина,
- оплешивяване,
- засилено потене,
- 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.

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 (по-чести от 1 на 10 пациента), и болка в горната част на корема, сухота в устата, увеличена сърдечна честота, увеличаване на телното, увеличен апетит, мускулни потръпвания, неконтролируеми движения на крайниците, виене на свят, особено при ставане от легнало или седнало положение, които са чести нежелани реакции (по-чести 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 таблетки, диспергиращи се в устата

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.

С оглед предпазване от овлажняване, съхранявайте лекарствения продукт в оригиналната му опаковка.

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 съдържат ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата

- Активното 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.

- Другите съставки са: калциев силикат, кроскармелоза натрий, кросповидон, силициев диоксид, ксилитол, микрокристална целулоза, аспартам, ацесулфам калий, ванилов аромат, 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 изглеждат ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата, 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 x 1, 28 x 1 или 49 x 1 таблетки, диспергиращи се в устата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

Производител

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Италия

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 Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

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 Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Други източници на информация

Подобна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://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 перорален разтвор и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY
3. Как да приемате ABILIFY перорален разтвор
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ABILIFY перорален разтвор
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ABILIFY перорален разтвор и за какво се използва

ABILIFY перорален разтвор съдържа активното вещество арипипразол и принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. Той 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 могат да изпаднат в депресия, да изпитват чувство на вина, тревожност или напрежение.

ABILIFY перорален разтвор 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 той също предотвратява възобновяването на тези симптоми при пациенти, които са се повлияли от лечението с ABILIFY перорален разтвор.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ABILIFY перорален разтвор

Не приемайте ABILIFY перорален разтвор

- 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 перорален разтвор, 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
- припадъци
- неволни, неправилни движения на мускулите, особено на лицето

- сърдечно-съдови заболявания, предишни сърдечно-съдови заболявания в семейството, инсулт или "микро" инсулт, абнормно кръвно налягане
- наличие на кръвни съсиреци или фамилни данни за такива, тъй като употребата на антипсихотични средства се асоциира с образуването на кръвни съсиреци
- силно 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 прекарали инсулт или "микро" инсулт.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате мисли или чувства, които да 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.

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 перорален разтвор

Информирайте 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 перорален разтвор 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.

Приемането на ABILIFY перорален разтвор заедно с други лекарства може да наложи промяна в дозировката на ABILIFY перорален разтвор. Особено важно е да уведомите лекаря за следните лекарства:

- Лекарства за коригиране на сърдечния ритъм
- Антидепресанти или билкови препарати използвани за лечение на депресия и безпокойство
- Противогъбични средства
- Някои лекарства за лечение на HIV инфекция
- Антиконвулсанти, използвани за лечение на епилепсия

Лекарства, повишаващи нивото на серотонин: триптани, трамадол, триптофан, SSRI (например пароксетин и флуоксетин), трициклични антидепресанти (например кломипрамин, амитриптилин), петидин, жълт кантарион и венлафаксин. Тъй като тези лекарства повишават риска от нежелани лекарствени реакции, ако получите някакъв необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства в комбинация с ABILIFY перорален разтвор, консултирайте се с Вашия лекар.

ABILIFY перорален разтвор с храна, напитки и алкохол

ABILIFY перорален разтвор може да се приема независимо от режима на хранене (с или без храна). 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 перорален разтвор 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.

При кърмене уведомете незабавно вашия лекар.

Ако приемате ABILIFY перорален разтвор, не трябва да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини преди да установите как Ви въздейства ABILIFY перорален разтвор.

ABILIFY перорален разтвор съдържа фруктоза, сукроза и парахидроксибензоати

Всеки ml от ABILIFY перорален разтвор съдържа 200 mg фруктоза и 400 mg захароза.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди да започнете приема на това лекарство. Парахидроксибензоат може да причини алергични реакции (възможно е да се проявят по-късно).

3. Как да приемате ABILIFY перорален разтвор

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 (съответстващ на 15 mg арипипразол) веднъж дневно. Въпреки това, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, до максимум 30 mg (т.е. 30 ml) 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 перорален разтвор трябва да се използва разграфената мерителна чашка или капкомерът, калибриран за 2 ml, поставени в картонената опаковка.

Ако смятате, че ефекта на ABILIFY перорален разтвор е прекалено силен или прекалено слаб за Вас, обсъдете го с Вашия лекар или фармацевт.

Опитайте се да приемате ABILIFY перорален разтвор по едно и също време всеки ден.

Няма значение дали ги приемате с 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 чувствата по-добре, не променяйте дозата ABILIFY перорален разтвор и не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза ABILIFY перорален разтвор

Ако установите, че сте приели повече ABILIFY перорален разтвор от предписаното (или ако някой друг е приел от Вашия ABILIFY перорален разтвор), веднага потърсете Вашия лекар. Ако не може да го откриете отидете в най-близката болница и носете със себе си опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете ABILIFY перорален разтвор

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 перорален разтвор

Не прекратявайте лечението си само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължите употребата на ABILIFY перорален разтвор 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,
- неконтролирано потрепване, конвулсивни движения или гърчене, синдром на неспокойните крака,
- 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 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),
- хълцане,
- двойно виждане,
- учестено сърцебиене,
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замаяване, виене на свят или примаяване.

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 (напр. 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 телото,
- повишаване на телото,
- мисли за самоубийство, опит за самоубийство и самоубийство,
- силно влечение към хазарт,
- 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,
- 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 към светлина,
- оплешивяване,
- засилено потене,
- 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.

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 (по-чести от 1 на 10 пациента), 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 (по-чести 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 перорален разтвор

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.

Този лекарствен продукт 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 перорален разтвор

- Активното вещество е: арипипразол.
Всеки ml съдържа 1 mg арипипразол.
- Другите съставки са: динатриев едетат, фруктоза, глицерин, млечна киселина, метил парахидроксибензоат (Е 218), пропилен гликол, пропилен парахидроксибензоат (Е 216), натриев хидроксид, захароза, пречистена вода и натурален портокалов крем с други натурални аромати.

Как изглежда ABILIFY перорален разтвор 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 в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

Производител

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Италия

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 Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

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 <http://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 инжекционен разтвор и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ABILIFY инжекционен разтвор
3. Как да използвате ABILIFY инжекционен разтвор
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ABILIFY инжекционен разтвор
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ABILIFY инжекционен разтвор и за какво се използва

ABILIFY инжекционен разтвор съдържа активното вещество арипипразол и принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. ABILIFY инжекционен разтвор се използва за бързо лечение на симптоми на ажитация и разстройства 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 раздразнителност.

ABILIFY инжекционен разтвор 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 използвате ABILIFY инжекционен разтвор

Не използвайте ABILIFY инжекционен разтвор

- 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 инжекционен разтвор.

Преди лечение с ABILIFY инжекционен разтвор, кажете на 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-внимателно
- неволни, неправилни движения на мускулите, особено на лицето
- сърдечно-съдови заболявания, фамилна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, инсулт или миниинсулт, 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
- силно 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 лекаря или сестрата, ако почувствате замаяност или слабост. Вероятно ще имате нужда да легнете докато почувствате подобрение. Лекарят може също да пожелае да премери кръвното Ви налягане и Вашия пулс.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате мисли или чувства, които да 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.

Деца и юноши

ABILIFY инжекционен разтвор не трябва да се използва при деца и юноши под 18 години. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете ABILIFY инжекционен разтвор.

Други лекарства и ABILIFY инжекционен разтвор

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Лекарства понижаващи кръвното налягане: ABILIFY инжекционен разтвор 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.

Използването на ABILIFY инжекционен разтвор заедно с други лекарства може да наложи промяна в дозировката на ABILIFY инжекционен разтвор. Особено важно е да уведомите лекаря за следните лекарства:

- Лекарства за коригиране на сърдечния ритъм
- Антидепресанти или билкови препарати използвани за лечение на депресия и безпокойство
- Противогъбични средства
- Някои лекарства за лечение на HIV инфекция
- Антиконвулсанти, използвани за лечение на епилепсия

Лекарства, повишаващи нивото на серотонин: триптани, трамадол, триптофан, SSRI (например пароксетин и флуоксетин), трициклични антидепресанти (например кломипрамин, амитриптилин), петидин, жълт кантарион и венлафаксин. Тъй като тези лекарства повишават риска от нежелани лекарствени реакции, ако получите някакъв необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства в комбинация с ABILIFY инжекционен разтвор,

консултирайте се с Вашия лекар.

Ако приемате успокоителни лекарства в комбинация с ABILIFY инжекционен разтвор, може да се почувствате сънлив или замаян. Докато прилагате ABILIFY инжекционен разтвор, други лекарства можете да вземате само ако Вашият лекар Ви е казал това.

ABILIFY инжекционен разтвор с храна, напитки и алкохол

ABILIFY инжекционен разтвор може да се прилага независимо от режима на хранене (с или без храна).

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.

При кърмене уведомете незабавно вашия лекар.

Ако приемате ABILIFY инжекционен разтвор, не трябва да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини ако се чувствате сънлив след прилагане на ABILIFY инжекционен разтвор.

3. Как да използвате ABILIFY инжекционен разтвор

Вашият лекар ще прецени от каква доза ABILIFY инжекционен разтвор 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 инжекционен разтвор е разтвор, 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 инжекционен разтвор

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 инжекционен разтвор.

Ако пропуснете инжекция с ABILIFY инжекционен разтвор

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 имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте спрели употребата на ABILIFY инжекционен разтвор

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,
- неконтролирано потрепване, конвулсивни движения или гърчене, синдром на неспокойните крака,
- 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 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),
- хълцане,
- двойно виждане,
- учестено сърцебиене,
- повишено диастолично кръвно налягане,
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замайване, виене на свят или прималвяване,
- 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 (напр. 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,
- силно влечение към хазарт,
- 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,
- 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 към светлина,
- оплешивяване,
- засилено потене,
- 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.

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 (по-чести от 1 на 10 пациента), 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 (по-чести 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 инжекционен разтвор

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 инжекционен разтвор

- Активното вещество е: арипипразол.
Всеки ml съдържа 7,5 mg арипипразол.
Всеки флакон съдържа 9,75 mg (1,3 ml) арипипразол.
- Другите съставки са: сулфбутил β-циклодекстрин (SBECD) , винена киселина, натриев хидроксид и вода за инжекция.

Как изглежда ABILIFY инжекционен разтвор и какво съдържа опаковката

ABILIFY инжекционен разтвор е бистър, безцветен, воден разтвор.

Всяка кутия съдържа един стъклен флакон тип I, за еднократно приложение, с гумена бутилова запушалка, запечатана с алуминиева капачка.

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 Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Великобритания

Производител

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Италия

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 Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

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 <http://www.ema.europa.eu>.