

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 5 mg tablete
ABILIFY 10 mg tablete
ABILIFY 15 mg tablete
ABILIFY 30 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ABILIFY 5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg aripiprazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

63,65 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

ABILIFY 10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg aripiprazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

59,07 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

ABILIFY 15 mg tablete

Ena tableta vsebuje 15 mg aripiprazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

54,15 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

ABILIFY 30 mg tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg aripiprazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

177,22 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

ABILIFY 5 mg tablete

Pravokotne oblike in modre barve z vtisnjeno oznako »A-007« in »5« na eni strani.

ABILIFY 10 mg tablete

Pravokotne oblike in rožnate barve z vtisnjeno oznako »A-008« in »10« na eni strani.

ABILIFY 15 mg tablete

Okrogle oblike in rumene barve z vtisnjeno oznako »A-009« in »15« na eni strani.

ABILIFY 30 mg tablete

Okrogle oblike in rožnate barve z vtisnjeno oznako »A-011« in »30« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ABILIFY je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več.

Zdravilo ABILIFY je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I in za preprečevanje novih maničnih epizod pri odraslih bolnikih, ki so doživljali pretežno manične epizode, ki so bile odzivne na zdravljenje z aripiprazolom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo ABILIFY je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več. Zdravljenje sme trajati do največ 12 tednov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Shizofrenija: priporočeni začetni odmerek zdravila ABILIFY je 10 mg/dan ali 15 mg/dan, vzdrževalni odmerek pa 15 mg/dan, uporabljen enkrat na dan ne glede na obroke. Zdravilo ABILIFY je učinkovito v razponu odmerkov od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Ni dokazano, da bi bili dnevni odmerki nad 15 mg učinkovitejši, čeprav lahko posameznim bolnikom koristi večji odmerek. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg.

Manične epizode pri bipolarni motnji I: priporočeni začetni odmerek zdravila ABILIFY je 15 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane, in sicer kot samostojno zdravilo ali v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Nekaterim bolnikom lahko koristi večji odmerek. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg.

Preprečevanje ponovitev maničnih epizod pri bipolarni motnji I: za preprečevanje ponovitev maničnih epizod pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom samostojno ali v sklopu kombiniranega zdravljenja, zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom. O prilagoditvi dnevnega odmerka, vključno z zmanjšanjem odmerka, je treba presoditi na osnovi kliničnega stanja.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih, starih 15 let in več: priporočeni odmerek zdravila ABILIFY je 10 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba zdravila ABILIFY v obliki peroralne raztopine 1 mg/ml), ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato pa odmerek povečati do 5 mg, ki ga bolnik jemlje dodatna 2 dni, dokler ni dosežen priporočeni dnevni odmerek 10 mg. Odmerek je mogoče po potrebi nadalje povečevati v korakih po 5 mg, ne sme pa preseči največjega dnevnega odmerka 30 mg (glejte poglavje 5.1). Zdravilo ABILIFY je učinkovito v razponu odmerkov od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Pri odmerkih, višjih od 10 mg/dan, večje učinkovitosti niso dokazali, čeprav lahko posameznemu bolniku koristi tudi zdravljenje z večjim odmerkom. Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila ABILIFY pri bolnikih s shizofrenijo, mlajših od 15 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več: priporočeni odmerek zdravila ABILIFY je 10 mg enkrat na dan ne glede na obrok hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba zdravila ABILIFY v obliki peroralne raztopine 1 mg/ml), ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato pa odmerek povečati do 5 mg, ki ga bolnik jemlje dodatna 2 dni, dokler ni dosežen priporočeni dnevni odmerek 10 mg. Zdravljenje mora trajati najkrajši čas, ki je potreben za obvladanje simptomov in ne sme trajati več kot 12 tednov. Pri odmerkih, večjih od dnevnega odmerka 10 mg, večje učinkovitosti niso dokazali, so pa pri dnevnem odmerku 30 mg bistveno pogostejši pomembni neželeni učinki, vključno z ekstrapiramidnimi simptomi, somnolenco, utrujenostjo in povečanjem telesne mase (glejte poglavje 4.8). Odmerke, večje od 10 mg/dan, je zato treba uporabiti le v izjemnih primerih in ob skrbnem kliničnem nadzoru (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Pri mlajših bolnikih je tveganje za pojav neželenih učinkov aripiprazola večje. Zato uporaba zdravila ABILIFY pri bolnikih, mlajših od 13 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Razdražljivost, povezana z avtistično motnjo: varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY pri otrocih in

mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Trzaji, povezani s Tourettovim sindromom: varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Posebne populacije

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila. Pri teh bolnikih mora biti odmerjanje previdno. Največji dnevni odmerek 30 mg je treba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Starejši bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY nista ugotovljeni pri zdravljenju shizofrenije ali maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri bolnikih, starih 65 let in starejših. Če klinični dejavniki to omogočajo, je treba zaradi večje občutljivosti te skupine razmisliti o manjšem začetnem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Spol

Pri bolnicah v primerjavi z bolniki odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Kajenje

Glede na presnovno pot aripirazola odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).

Prilagoditev odmerka zaradi medsebojnega delovanja

Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ali CYP2D6 z aripirazolom je treba odmerek aripirazola zmanjšati. Če je zaviralec CYP3A4 ali CYP2D6 v kombiniranem zdravljenju ukinjen, je treba odmerek aripirazola nato zvečati (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 z aripirazolom je treba odmerek aripirazola zvečati. Če je induktor CYP3A4 v kombiniranem zdravljenju ukinjen, je treba odmerek aripirazola nato zmanjšati na priporočeni odmerek (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo ABILIFY je namenjeno za peroralno uporabo.

Orodispersibilne tablete ali peroralna raztopina se lahko uporabijo kot alternativa tabletam ABILIFY pri bolnikih, ki tablete ABILIFY težko pogoltnejo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas skrbno spremljati.

Samomorilne misli

S psihozami in razpoloženskimi motnjami je povezan tudi pojav samomorilnega vedenja. V nekaterih primerih so o njegovem pojavu poročali zgodaj po uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja, tudi pri zdravljenju z aripiprazolom (glejte poglavje 4.8). Med antipsihotičnim zdravljenjem je treba bolnike z visokim tveganjem skrbno spremljati.

Srčno-žilne bolezni

Aripiprazol je treba pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (anamnezo miokardnega infarkta ali ishemično boleznijo srca, srčnim popuščanjem ali motnjami prevajanja), cerebrovaskularno boleznijo ali stanji, ki ustvarjajo nagnjenost k hipotenziji (dehidracija, hipovolemija in zdravljenje z antihipertenzivi) ali hipertenziji, vključno s pospešeno in maligno hipertenzijo uporabljati previdno. Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Ker imajo bolniki, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, je treba pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem z aripiprazolom prepoznati vse možne dejavnike tveganja za VTE in ustrezno preventivno ukrepati.

Podaljšanje intervala QT

Incidenca podaljšanja intervala QT je bila v kliničnih preskušanjih aripiprazola primerljiva s placebom. Aripiprazol je treba pri bolnikih z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

Tardivna diskinezija

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala eno leto ali manj, so med zdravljenjem z aripiprazolom občasno poročali o diskineziji, ki se je pojavila med zdravljenjem. Če se pri bolniku, ki prejema aripiprazol, pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Takšni simptomi se lahko začasno poslabšajo ali se pojavijo celo po prekinitvi zdravljenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih študijah aripiprazola pri pediatričnih bolnikih so opazili pojav akatizije in parkinsonizma. Če se pri bolniku, ki jemlje aripiprazol, pojavijo znaki drugih ekstrapiramidnih simptomov, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in o skrbnem kliničnem spremljanju bolnika.

Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

MNS je potencialno usoden skupek simptomov, povezan z antipsihotiki. V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z aripiprazolom poročali o redkih primerih MNS. Klinični znaki MNS so hiperpireksija, mišična rigidnost, spremenjeno duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (nereden srčni utrip ali krvni tlak, tahikardija, čezmerno znojenje in motnje srčnega ritma). Med dodatnimi znaki so lahko zvišana kreatin-fosfokinaza, mioglobulinurija (rabdomioliza) in akutna odpoved ledvic. Opisana sta tudi zvišanje kreatin-fosfokinaze in rabdomioliza, ki nista nujno povezana z MNS. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi MNS ali ima nepojasnjeno zvišano telesno temperaturo brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba ukiniti vse antipsihotike, vključno z aripiprazolom.

Konvulzije

V kliničnih preskušanjih so poročali o občasnih primerih konvulzij med zdravljenjem z aripiprazolom. Aripiprazol je zato treba pri bolnikih, ki imajo anamnezo konvulzivnih motenj ali bolezni, povezane s konvulzivnimi napadi, uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Večja umrljivost

V treh s placebom nadzorovanih preskušanjih (n = 938, povprečna starost: 82,4 leta, razpon: od 56 do 99 let) aripiprazola pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z Alzheimerjevo boleznijo, je bilo tveganje smrti večje pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Delež smrti je bil v skupini z aripiprazolom 3,5 % in v skupini s placebom 1,7 %. Čeprav so se vzroki smrti razlikovali, je bila večina vzrokov srčno-žilnih (npr. srčno popuščanje, nenadna smrt) ali infekcijskih (npr. pljučnica) (glejte poglavje 4.8).

Cerebrovaskularni neželeni učinki

V istih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih neželenih učinkih (npr. možganski kapi, prehodnem ishemičnem napadu), vključno s smrtnimi primeri (povprečna starost bolnikov: 84 let, razpon: od 78 do 88 let). V celoti so v teh preskušanjih cerebrovaskularne neželene učinke zabeležili pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Razlika ni bila statistično pomembna. Toda v enem od teh preskušanj (preskušanje s fiksnim odmerkom) je pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, za cerebrovaskularne neželene učinke obstajala pomembna povezanost odmerka in odziva (glejte poglavje 4.8).

Aripiprazol ni indiciran za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Pri bolnikih, zdravljenih z atipičnimi antipsihotiki, vključno z aripiprazolom, so poročali o hiperglikemiji. V nekaterih primerih je ta bila skrajna in povezana s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo ali smrtjo. Med dejavniki tveganja, ki lahko povečajo bolnikovo nagnjenost k hudim zapletom, sta debelost in družinska anamneza diabetesa. V kliničnih preskušanjih aripiprazola v primerjavi s placebom niso ugotovili pomembnih razlik v incidenci hiperglikemičnih neželenih učinkov (vključno s sladkorno boleznijo) ali nenormalnih laboratorijskih vrednosti glukoze v krvi. Ni natančnih ocen tveganja za hiperglikemične neželene učinke med prejemniki aripiprazola in drugih atipičnih antipsihotikov, ki bi omogočale neposredno primerjavo. Bolnike, ki prejema kateri koli antipsihotik, vključno z aripiprazolom, je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti); bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja zanj pa je treba redno nadzirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivost

Tudi pri aripiprazolu se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije v obliki simptomov alergije (glejte poglavje 4.8).

Povečanje telesne mase

Pri bolnikih s shizofrenijo in bipolarno manijo je povečanje telesne mase pogosto, in sicer zaradi komorbidnih stanj, uporabe antipsihotikov, za katere je znano, da povzročajo povečanje mase, in zaradi neurejenega življenjskega sloga. Povečanje telesne mase lahko povzroči hude zaplete. V obdobju po začetku trženja aripiprazola so pri bolnikih, ki so jim ga predpisali, poročali o povečanju telesne mase. Če se pojavi, se ponavadi pojavi pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja, npr. anamnezo diabetesa, motnjami ščitnice ali adenomom hipofize. V kliničnih preskušanjih niso ugotovili, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno povečanje telesne mase pri odraslih (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih pri mladostnikih z bipolarno manijo so po 4 tednih dokazali, da je zdravljenje z aripiprazolom povezano s povečanjem telesne mase. Pri mladostnikih z bipolarno manijo je treba meriti povečanje telesne mase. Če je povečanje telesne mase klinično pomembno, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.8).

Disfagija

Z uporabo antipsihotikov, tudi z aripiprazolom, so bile povezane motnje motilitete požiralnika in aspiracija. Pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico je treba aripiprazol uporabljati previdno.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih se lahko poveča impulzivnost, zlasti želja po igrah na srečo, med jemanjem aripiprazola pa teh niso več zmožni nadzorovati. Drugi impulzi, o katerih poročajo, so: povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenašanje in drugo impulzivno in kompulzivno vedenje. Pomembno je, da zdravniki, ki zdravilo predpišejo, bolnike ali njihove skrbnike posebej vprašajo, ali se je pri njih med zdravljenjem z aripiprazolom pojavila povečana želja po hazardiranju, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenašanje ali drugi impulzi. Upoštevati je treba, da je lahko motnja nadzora impulzov povezana z osnovno boleznijo, vendar so v nekaterih primerih poročali, da so impulzi po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila izzveneli. Neprepoznane motnje nadzora impulzov lahko privedejo do škode za bolnika ali druge osebe. Če se med zdravljenjem z aripiprazolom pri bolniku pojavijo taki impulzi, razmislite o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila (glejte poglavje 4.8).

Laktoza

Tablete ABILIFY vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Bolniki s sočasno motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - *Attention deficit hyperactivity disorder*)

Kljub pogosti sočasni obolevnosti za bipolarno motnjo I in motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo je na voljo zelo malo podatkov o sočasni uporabi aripiprazola in stimulansov. Ob sočasni uporabi teh zdravil je zato potrebna izjemna previdnost.

Padci

Aripiprazol lahko povzroči somnolenco, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnost, ki lahko privedejo do padcev. Pri zdravljenju bolnikov z večjim tveganjem je potrebna previdnost, zato je treba razmisliti o nižjem začetnem odmerku (npr. pri starejših ali oslabeledih bolnikih; glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aripiprazol deluje antagonistično na adrenergične receptorje α_1 , zato lahko stopnjuje učinek nekaterih antihipertenzivnih zdravil.

Zaradi primarnih učinkov aripiprazola na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi aripiprazola v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in imajo podobne neželene učinke, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi aripiprazola z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali povzročajo neravnovesje elektrolitov, je potrebna previdnost.

Možnost vpliva drugih zdravil na aripiprazol

Zaviralec izločanja želodčne kisline, antagonist H_2 famotidin, zmanjša hitrost absorpcije aripiprazola, vendar ta učinek ne velja za klinično pomembnega. Aripiprazol se presnavlja po več poteh, ki vključujejo encime CYP2D6 in CYP3A4, ne pa encimov CYP1A. Zato odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati.

Kinidin in drugi močni zaviralci CYP2D6

V kliničnem preskušanju pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP2D6 (kinidin) zvečal AUC aripiprazola za 107 %, C_{max} pa se ni spremenila. AUC aktivnega presnovka dehidroaripiprazola se je zmanjšala za 32 %, njegova C_{max} pa za 47 %. Če se aripiprazol uporablja sočasno s kinidinom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin in paroksetin, podobne učinke, zato je treba

odmerjanje podobno zmanjšati.

Ketokonazol in drugi močni zaviralci CYP3A4

V kliničnem preskušanju pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP3A4 (ketokonazol) zvečal AUC aripiprazola za 63 % in C_{max} za 37 %. AUC dehidroaripiprazola se je zvečala za 77 %, njegova C_{max} pa za 43 %. Pri osebah, ki slabo presnavljajo s CYP2D6, lahko sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 povzroči večjo koncentracijo aripiprazola v plazmi kot pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6. Pri odločanju o sočasni uporabi ketokonazola ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 z aripiprazolom morajo biti možne koristi za bolnika večje od možnih tveganj. Če se ketokonazol uporabi sočasno z aripiprazolom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP3A4, npr. itraconazol in zaviralci proteaz HIV, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Po prenehanju zdravljenja z zaviralcem CYP2D6 ali CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zvečati na raven, kakršna je bila pred uvedbo sočasne terapije. Med sočasno uporabo aripiprazola in šibkih zaviralcev CYP3A4 (npr. diltiazema) ali CYP2D6 (npr. escitaloprama) je mogoče pričakovati zmerno zvišanje plazemske koncentracije aripiprazola.

Karbamazepin in drugi močni induktorji CYP3A4

Po sočasni uporabi karbamazepina, močnega induktorja CYP3A4, in peroralnega aripiprazola pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo je bila geometrična sredina C_{max} za 68 % nižja, AUC pa za 73 % nižja kot po uporabi samega aripiprazola (30 mg). Podobno je bila po sočasni uporabi karbamazepina geometrična sredina C_{max} dehidroaripiprazola za 69 % nižja, njegova AUC pa za 71 % nižja kot po zdravljenju samo z aripiprazolom. Med sočasno uporabo aripiprazola s karbamazepinom je treba odmerek aripiprazola podvojiti. Pri sočasni uporabi aripiprazola in drugih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin in šentjanževka) je mogoče pričakovati, da imajo drugi podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zvečati. Po prenehanju uporabe močnih induktorjev CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zmanjšati na priporočeni odmerek.

Valproat in litij

Med sočasno uporabo aripiprazola z litijem ali valproatom se koncentracija aripiprazola ni klinično pomembno spremenila, zato prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi aripiprazola z litijem ali valproatom ni potrebna.

Možnost vpliva aripiprazola na druga zdravila

V kliničnih študijah odmerki od 10 mg do 30 mg aripiprazola na dan niso pomembno vplivali na presnovo substratov CYP2D6 (razmerje deksstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ali CYP3A4 (deksstrometorfan). Poleg tega aripiprazol in dehidroaripiprazol *in vitro* nista pokazala potenciala za spreminjanje presnove s CYP1A2. Zato ni verjetno, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno medsebojno delovanje prek teh encimov.

Pri sočasni uporabi aripiprazol z valproatom, litijem ali lamotriginom, se koncentracije valproata, litija ali lamotrigina niso klinično pomembneje spremenile.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, so poročali o primerih serotoninskega sindroma. Znaki in simptomi serotoninskega sindroma se lahko pojavijo še posebej pri sočasni uporabi z drugimi serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina/selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina ali z zdravili, ki zvišujejo koncentracijo aripiprazola (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih preskušanj aripiprazola pri nosečnicah ni. Poročali so o prirojenih

anomalijah, vendar pa vzročne povezave z aripiprazolom niso dokazali. Študije na živalih niso mogle izključiti možnosti toksičnih učinkov na razvoj (glejte poglavje 5.3). Bolnicam je treba naročiti, da obvestijo zdravnika, če med zdravljenjem z aripiprazolom zanosijo ali nameravajo zanositi. Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti pri človeku in zaradi pomislekov, ki jih porajajo študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih, se tega zdravila pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist očitno upravičuje nad možnim tveganjem za plod.

Pri novorojencih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z aripiprazolom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertenziji, hipotenziji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojence skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/presnovki se izločajo v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z aripiprazolom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale vpliva aripiprazola na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aripiprazol ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi morebitnih učinkov na živčni sistem in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa, zamegljen vid in diplopija (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Akatizija in navzea sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih preskušanjih. Oba sta se pojavila pri več kot 3 % bolnikov, ki so se zdravili s peroralnim aripiprazolom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedene pojavnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z aripiprazolom. Preglednica temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in/ali med uporabo v obdobju trženja.

Vsi neželeni učinki zdravila so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med uporabo v obdobju trženja, ni mogoče določiti, saj je pridobljena iz spontanega poročila. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot »neznana pogostnost«.

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija nevtropenija trombocitopenija

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija (npr. anafilaksijska reakcija, angioedem, vključno z oteklino jezika, edem jezika, edem obraza, alergijsko srbenje ali urtikarija)
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija znižana raven prolaktina v krvi	diabetična hiperosmolarna koma diabetična ketoacidoza
Presnovne in prehranske motnje	sladkorna bolezen	hiperglikemija	hiponatriemija anoreksija
Psihiatrične motnje	nespečnost anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	poskus samomora, samomorilne misli in samomor (glejte poglavje 4.4) patološko hazardiranje motnja nadzora impulzov kompulzivno prenašanje kompulzivno nakupovanje poriomanija agresija agitacija živčnost
Bolezni živčevja	akatzija ekstrapiramidne motnje tremor glavobol sedacija somnia omotica	tardivna diskinezija distonija sindrom nemirnih nog	nevroleptični maligni sindrom generalizirana konvulzija serotoninski sindrom motnje govora
Očesne bolezni	zamegljen vid	diplopija fotofobija	okulogirna kriza
Srčne bolezni		tahikardija	nenadna nepojasnjena smrt torsades de pointes ventrikularna aritmija zastoj srca bradikardija
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) hipertenzija sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kolcanje	aspiracijska pljučnica laringospazem orofaringealni spazem
Bolezni prebavil	zaprtost dispepsija navzea čezmerno izločanje sline bruhanje		pankreatitis disfagija driska nelagodje v trebuhu nelagodje v želodcu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved jeter hepatitis zlatenica

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj fotosenzibilnostna reakcija alopecija hiperhidroza reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza mialgija togost
Bolezni sečil			urinska inkontinenca retencija urina
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			sindrom odtegnitve zdravila pri novorojencu (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	izčrpanost		motnje uravnavanja telesne temperature (npr. hipotermija, pireksija) bolečine v prsih periferni edemi
Preiskave			zmanjšanje telesne mase povečanje telesne mase zvišana vrednost alanin-aminotransferaze zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze zvišana vrednost gama glutamil-transferaze zvišana vrednost alkalne fosfataze podaljšanje intervala QT zvišana vrednost glukoze v krvi zvišana vrednost glikoziliranega hemoglobina nihanje vrednosti glukoze v krvi zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze

Opis izbranih neželenih učinkov

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: v dolgoročnem 52-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila celotna pojavnost EPS (vključno s parkinsonizmom, akatizijo, distonijo in diskinezijo) manjša (25,8 %) pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, kot pri tistih, ki so prejeli haloperidol (57,3 %). V dolgoročnem 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju je bila incidenca EPS 19 % pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom in 13,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V drugem dolgoročnem 26-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila pojavnost EPS 14,8 % pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom in 15,1 % pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom.

Manične epizode pri bipolarni motnji I: v 12-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila pojavnost EPS 23,5 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, pri bolnikih, ki so se zdravili s haloperidolom, pa 53,3 %. V drugem 12-tedenskem preskušanju je bila pojavnost EPS 26,6 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom pri bolnikih, ki so se zdravili z litijem, pa 17,6 %. V dolgotrajni 26-tedenski vzdrževalni fazi s placebom nadzorovanega preskušanja je bila pojavnost EPS 18,2 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 15,7 %.

Akatizija

V s placebom nadzorovanih preskušanjih je bila pojavnost akatizije pri bolnikih z bipolarno motnjo pri uporabi aripiprazola 12,1 %, pri uporabi placeba pa 3,2 %. Pri bolnikih s shizofrenijo je bila pojavnost akatizije pri uporabi aripiprazola 6,2 %, pri uporabi placeba pa 3,0 %.

Distonija

Učinek zdravil iz te skupine ("Class Effect"): v prvih nekaj dneh zdravljenja se lahko pri dovezetnih posameznikih pojavijo simptomi distonije, dolgotrajno nenormalno krčenje mišičnih skupin. Distonični simptomi vključujejo: spazem vratnih mišic, ki lahko povzroči stiskanje žrela, težave pri požiranju, težave pri dihanju in/ali protruzijo jezika. Ti simptomi se sicer lahko pojavijo že pri majhnih odmerkih, vendar pa njihova pogostost in resnost naraščata z jakostjo in uporabo večjih odmerkov antipsihotikov prve generacije. O večjem tveganju za pojav akutne distonije so poročali pri bolnikih moškega spola in bolnikih mlajših starostnih skupin.

Prolaktin

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja so pri aripiprazolu za odobrene indikacije opazili povečanje in zmanjšanje serumskega prolaktina v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (poglavje 5.1).

Laboratorijski parametri

Primerjava deležev bolnikov s klinično pomembnimi spremembami vrednosti rutinskih laboratorijskih parametrov in vrednosti lipidov (glejte poglavje 5.1) ni pokazala medicinsko pomembnih razlik med aripiprazolom in placebom. Zvišanje CPK (kreatin-fosfokinaze), ki je praviloma prehodno in asimptomatsko, so opazili pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih, starih 15 let in več

V kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 302 mladostnika (od 13 do 17 let) s shizofrenijo, so bili neželeni učinki po pogostosti in vrsti podobni kot pri odraslih, z izjemo naslednjih neželenih učinkov, ki so bili pri mladostnikih, ki so prejeli aripiprazol, pogostejši kot pri odraslih, ki so prejeli aripiprazol (in pogostejši kot pri placebu):

Somnolenca/sedacija in ekstrapiramidne motnje so bili zelo pogosti ($\geq 1/10$), suha usta, povečan apetit in ortostatska hipotenzija pa pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$) neželeni učinki. V 26-tedenskem, odprtem, podaljšanem preskušanju je bil varnostni profil podoben tistemu v kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem preskušanju.

Varnostni profil v dolgotrajnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju je bil prav tako podoben, razen pri naslednjih učinkih, o katerih so poročali pogosteje pri pediatričnih bolnikih, ki so jemali placebo: pogosto so navajali zmanjšanje telesne mase, zvišano vrednost inzulina v krvi, aritmijo in levkopenijo ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

V populaciji mladostnikov s shizofrenijo (od 13 do 17 let), ki so se zdravili do 2 leti, je bila pogostnost nizke ravni prolaktina v serumu pri dekletih (< 3 ng/ml) 29,5 % in pri fantih (< 2 ng/ml) 48,3 %. Pri populaciji mladostnikov (starosti od 13 do 17 let) s shizofrenijo, ki so največ 72 mesecev izpostavljeni aripiprazolu od 5 mg do 30 mg, je bila pojavnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri dekletih (< 3 ng/ml) 25,6 % in pri fantih (< 2 ng/ml) 45,0 %.

Pri dveh dolgotrajnih preskušanjih pri mladostnikih s shizofrenijo in bipolarno motnjo (starosti od 13 do 17 let), ki so se zdravili z aripiprazolom, je bila pojavnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri dekletih 37,0 % (< 3 ng/ml) in pri fantih (< 2 ng/ml) 59,4 %.

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več

Pri mladostnikih z bipolarno motnjo I so bili neželeni učinki po pogostnosti in vrsti podobni kot pri odraslih, z izjemo naslednjih: somnolence (23,0 %), ekstrapiramidnih motenj (18,4 %), akatizije (16,0 %) in utrujenosti (11,8 %), ki so bili zelo pogosti ($\geq 1/10$), ter bolečine v zgornjem delu trebuha, hitrejšega srčnega utripa, povečanja telesne mase, povečanega apetita, trzanja mišic in diskinezije, ki so bili pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Naslednji neželeni učinki so bili verjetno povezani z velikostjo odmerka: ekstrapiramidne motnje (pri uporabi 10-mg odmerka je bila pojavnost 9,1 %, pri uporabi 30-mg odmerka 28,8 %, pri uporabi placeba pa 1,7 %) in akatizija (pri uporabi 10 mg odmerka je bila pojavnost 12,1 %; pri uporabi 30 mg odmerka 20,3 %; pri uporabi placeba pa 1,7 %).

Povprečne spremembe telesne mase pri mladostnikih z bipolarno motnjo I so po 12 tednih uporabe aripiprazola znašale 2,4 kg in po 30 tednih 5,8 kg. Pri uporabi placeba so bile povprečne spremembe telesne mase po 12 tednih 0,2 kg in po 30 tednih 2,3 kg.

Pri pediatrični populaciji so o somnolenci in utrujenosti poročali pogosteje pri bolnikih z bipolarno motnjo, kot pri bolnikih s shizofrenijo.

V pediatrični populaciji z bipolarno motnjo (od 10 do 17 let), ki so se zdravili do 30 tednov, je bila pojavnost nizke ravni prolaktina v serumu pri dekletih (< 3 ng/ml) 28,0 %, pri fantih (< 2 ng/ml) pa 53,3 %.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih, ki se zdravijo z aripiprazolom, se lahko pojavi patološko hazardiranje, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje in kompulzivno prenajedanje (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

V kliničnih preskušanjih in pri izkušnjah v obdobju trženja so prepoznali naključno ali namerno preveliko odmerjanje samega aripiprazola pri odraslih bolnikih z ocenjenimi odmerki do 1.260 mg brez smrtnih primerov. Med opaženimi znaki in simptomi, ki so verjetno medicinsko pomembni, so letargija, zvišan krvni tlak, somnolenca, tahikardija, navzea, bruhanje in driska. Opisani so tudi primeri naključnega prevelikega odmerjanja samega aripiprazola (do 195 mg) pri otrocih, brez smrtnih primerov. Morebitni medicinsko resni znaki in simptomi so bili somnolenca, prehodna izguba zavesti in ekstrapiramidni simptomi.

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

Pri ukrepanju v primeru prevelikega odmerjanja se je treba osredotočiti na podporno zdravljenje, vzdrževanje ustreznega stanja dihal, oksigenacijo in ventilacijo ter obvladovanje simptomov. Upoštevati je treba možnost, da je stanje povzročilo več zdravil. Zato je treba takoj uvesti srčno-žilni nadzor, ki mora vključevati neprekinjeno elektrokardiografsko spremljanje za odkritje morebitnih motenj srčnega ritma. Po vsakem potrjenem prevelikem odmerjanju ali sumu na preveliko odmerjanje aripiprazola je potreben skrben zdravniški nadzor in spremljanje, dokler si bolnik ne opomore.

Aktivno oglje (50 g), uporabljeno eno uro po aripiprazolu, je zmanjšalo C_{max} aripiprazola za približno 41 % in AUC za približno 51 %, kar kaže, da je to verjetno učinkovito pri zdravljenju prevelikega odmerjanja.

Hemodializa

O učinku hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja aripiprazola ni podatkov, vendar je malo verjetno, da bi koristila, ker je aripiprazol izrazito vezan na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX12

Mehanizem delovanja

Učinkovitost aripiprazola pri shizofreniji in bipolarni motnji I je domnevno posledica kombinacije delnega agonizma na dopaminskih receptorjih D₂ in serotoninskih receptorjih 5-HT_{1A} ter antagonizma na serotoninskih receptorjih 5-HT_{2A}. V živalskih modelih dopaminergične hiperaktivnosti je aripiprazol deloval antagonistično, v živalskih modelih dopaminergične hipoaktivnosti pa agonistično. *In vitro* je imel aripiprazol veliko vezavno afiniteto za dopaminske receptorje D₂ in D₃ in za serotoninske receptorje 5-HT_{1A} in 5-HT_{2A} ter zmerno afiniteto za dopaminske receptorje D₄, serotoninske receptorje 5-HT_{2C} in 5-HT₇, adrenergične receptorje alfa-1 in histaminske receptorje H₁. Aripiprazol je imel tudi zmerno vezavno afiniteto za mesta ponovnega privzema serotonina in nobene opazne afinitete za muskarinske receptorje. Nekatere druge klinične učinke aripiprazola lahko razloži mesebojni vpliv z drugimi receptorji, razen dopaminskih in serotoninskih podvrst.

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da je 2-tedenska uporaba odmerkov od 0,5 mg do 30 mg aripiprazola enkrat na dan pri zdravih preiskovancih povzročila od odmerka odvisno zmanjšanje vezave ¹¹C-rakloprida, liganda receptorjev D₂/D₃, v kavdatnem jedru in putamnu.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli

Shizofrenija

V treh kratkotrajnih (4- do 6-tedenskih) s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 1.228 shizofrenih odraslih bolnikih, ki so imeli pozitivne ali negativne simptome, je aripiprazol dosegel statistično pomembno večje izboljšanje psihotičnih simptomov kot placebo.

Aripiprazol učinkovito vzdržuje klinično izboljšanje med nadaljevalnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih, pri katerih se pokaže začetni odziv na zdravljenje. V preskušanju, nadzorovanem s haloperidolom, je bil delež odzivnih bolnikov, pri katerih se je odziv na zdravilo ohranil po 52 tednih, v obeh skupinah podoben (aripiprazol 77 % in haloperidol 73 %). Skupni delež dokončanja je bil pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, pomembno večji (43 %), kot pri tistih, ki so dobivali haloperidol (30 %). Dejanske ocene po ocenjevalnih lestvicah (vključno s PANSS in lestvico *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* [MADRS]), ki so predstavljale sekundarne opazovane dogodke, so pokazale pomembno izboljšanje v primerjavi s haloperidolom.

V 26-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju stabiliziranih odraslih bolnikov s kronično shizofrenijo je bilo zmanjšanje deleža recidivov pri aripiprazolu pomembno večje: v skupini, ki je prejela aripiprazol, jih je bilo 34 %, v tisti, ki je dobivala placebo, pa 57 %.

Zvečanje telesne mase

Klinična preskušanja niso pokazala, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno zvečanje telesne mase. Izvedena je bila 26-tedenska z olanzapinom kontrolirana, dvojno slepa multinacionalna študija shizofrenije s 314 odraslimi bolniki; primarni opazovani dogodek je bil zvečanje telesne mase. V tej študiji je bilo zvečanje telesne mase vsaj 7 % nad izhodiščno vrednostjo (tj. za vsaj 5,6 kg pri

povprečni izhodiščni masi ~ 80,5 kg) pomembno redkejšo pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, (n = 18 ali 13 % ocenljivih bolnikov) kot pri tistih, ki so prejeli olanzapin (n = 45 ali 33 % ocenljivih bolnikov).

Vrednosti lipidov

Združena analiza vrednosti lipidov v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih ni pokazala, da bi aripiprazol klinično pomembno spremenil vrednosti skupnega holesterola, trigliceridov, lipoproteinov velike gostote (HDL) in lipoproteinov majhne gostote (LDL).

Prolaktin

V vseh preskušanjih in pri vseh odmerkih aripiprazola so ocenili ravni prolaktina (n = 28.242). Pojavnost hiperprolaktinemije ali zvišane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom (0,3 %), je bila podobna tisti pri skupini s placebom (0,2 %). Mediana časa do pojava je bila za bolnike, ki so prejeli aripiprazol, 42 dni, mediana trajanja pa 34 dni.

Pojavnost hipoprolaktinemije ali znižane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom, je bila 0,4 % v primerjavi s skupino s placebom (0,02 %). Mediana časa do pojava je bila 30 dni za bolnike, ki so prejeli aripiprazol mediana trajanja pa 194 dni.

Manične epizode pri bipolarni motnji I

V dveh 3-tedenskih s placebom nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja s fleksibilnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarne motnje I se je po 3 tednih pokazalo, da je aripiprazol pri zmanjšanju maničnih simptomov učinkovitejši od placeba. V ta preskušanja so bili vključeni bolniki s psihotičnimi simptomi ali brez njih in s hitrim cikličnim potekom ali brez njega.

V enem 3-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju samostojnega zdravljenja s fiksnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarne motnje I aripiprazol ni bil učinkovitejši od placeba.

V dveh 12-tedenskih s placebom in učinkovino nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja pri bolnikih z manično ali mešano epizodo pri bipolarni motnji I s psihotičnimi simptomi ali brez njih se je po 3 tednih pokazalo, da je aripiprazol učinkovitejši od placeba. Po 12 tednih je bilo vzdrževanje učinka podobno kot pri litiju ali haloperidolu. V 12. tednu je bil delež bolnikov s simptomatsko remisijo manje pri uporabi aripiprazola podoben kot pri uporabi litija ali haloperidola.

V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarne motnje I s psihotičnimi simptomi ali brez njih, ki so bili po 2 tednih pri terapevtskih koncentracijah v serumu deloma neodzivni na samostojno zdravljenje z litijem ali valproatom, se je po uvedbi aripiprazola kot dodatnega zdravila povečala učinkovitost pri zmanjšanju maničnih simptomov v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z litijem ali valproatom.

V 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki mu je sledil 74-tedenski podaljšek, je bil pri bolnikih z manijo, pri katerih je bila z aripiprazolom med stabilizacijsko fazo pred randomizacijo dosežena remisija, aripiprazol učinkovitejši od placeba pri preprečevanju ponovitve bipolarne motnje, predvsem pri preprečevanju ponovnega pojava manije, pri preprečevanju ponovnega pojava depresije pa ni bil učinkovitejši od placeba.

V 52-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s trenutno manično ali mešano epizodo bipolarne motnje I, pri katerih je bila pri dodatnem zdravljenju z aripiprazolom (v odmerku od 10 mg/dan do 30 mg/dan) dodatno k litiju ali valproatu dosežena trajna remisija, ki je trajala 12 zaporednih tednov (skupna ocena 12 ali manj po lestvicah *Young Mania Rating Scale* [YMRS] in MADRS), se je dodatno zdravljenje z aripiprazolom izkazalo za učinkovitejše od dodatka placeba, s 46 % zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti (RO) 0,54) za ponovitev bipolarne motnje in 65 % zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti (RO) 0,35) za ponovitev manične epizode, pri preprečevanju ponovitve depresivne epizode pa se dodatno zdravljenje z aripiprazolom ni izkazalo za boljše od placeba. Dodatno zdravljenje z aripiprazolom se je izkazalo za boljše od placeba tudi pri sekundarnem merilu izida, oceni resnosti bolezni (SOI, *Severity of Illness*; manija) po lestvici

globalnega kliničnega vtisa glede na stopnjo bipolarnosti (CGI-BP, *Clinical Global Impression - Bipolar version*). V tem preskušanju so raziskovalci bolnike najprej razporedili na odprto zdravljenje samo z litijem ali valproatom, da bi preverili za delno neodzivnostjo. Bolniki so bili nato stabilizirani z aripiprazolom v z istim stabilizatorjem razporejeni za vsaj 12 zaporednih tednov. Stabilizirane bolnike so nato randomizirali, tako da so nadaljevali zdravljenje z istim stabilizatorjem razporejeni in dvojno slepo uporabo aripiprazola ali placeba. V randomizirani fazi so tako ovrednotili štiri podskupine stabilizatorjev razporejenih: aripiprazol + litij, aripiprazol + valproat, placebo + litij in placebo + valproat. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani deleži ponovitve katere koli razporejenjske epizode pri uporabi dodatnega zdravila so bili 16 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + litij in 18 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + valproat v primerjavi s 45 % pri kombinaciji placebo + litij ter 19 % pri kombinaciji placebo + valproat.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih

V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključevalo 302 mladostnika (od 13 do 17 let) s shizofrenijo s pozitivnimi in negativnimi simptomi, je bil aripiprazol povezan s statistično pomembno večjim izboljšanjem psihotičnih simptomov v primerjavi s placebom. Pri analizi podskupine mladostnikov, starih od 15 do 17 let, ki je obsegala 74 % vseh vključenih bolnikov, se je učinek ohranil ves čas 26-tedenskega podaljšanega odprtega preskušanja.

V 60- do 89-tedenskem randomiziranem, dvojnospem, s placebom kontroliranim preskušanju pri mladostnikih s shizofrenijo (n = 146; v starosti od 13 do 17 let) je bilo opaziti statistično pomembno razliko v stopnji ponovitve psihotičnih simptomov med skupinama bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom (19,39 %) in s placebom (37,50 %). Ocenjena vrednost razmerja ogroženosti (RO) je bila 0,461 (95-% interval zaupanja, 0,242 do 0,879) pri celotni populaciji. Pri analizi podskupin je bila ocenjena vrednost RO pri preskušancih, starih od 13 do 14 let, 0,495 v primerjavi s preskušanci, starih od 15 do 17 let, pri katerih je razmerje bilo 0,454. Ocena razmerja ogroženosti pri skupini mlajših mladostnikov (13 do 14 let) pa ni bila točna zaradi manjšega števila preskušancev v tej skupini (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), interval zaupanja za to oceno (ki je od 0,151 do 1,628) pa ne omogoča zaključkov o prisotnosti učinka zdravljenja. V nasprotju s tem je bil 95-% interval zaupanja za RO pri starejši podskupini (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) od 0,242 do 0,879, tako da je pri starejših bolnikih mogoče sprejeti zaključek o učinkovitosti zdravljenja.

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri otrocih in mladostnikih

Uporabo aripiprazola so raziskovali v 30-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri 296 otrocih in mladostnikih (od 10 do 17 let), ki so ustrezali merilom DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) za bipolarno motnjo I z maničnimi ali mešanimi epizodami s psihotičnimi lastnostmi ali brez njih, in so imeli v izhodišču oceno ≥ 20 po lestvici YMRS. Od bolnikov, ki so bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti, jih je 139 imelo sočasno diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - *Attention deficit hyperactivity disorder*).

Aripiprazol se je v 4. tednu in v 12. tednu pri spremembi skupne ocene po lestvici YMRS od izhodišča izkazal za superiornega placebu. V analizi posthoc je bilo izboljšanje glede na placebo izrazitejše pri bolnikih s sočasno diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo v primerjavi z bolniki brez te diagnoze, pri čemer razlike glede na placebo ni bilo. Preprečevanje ponovitve ni bilo dokazano.

Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 30 mg, so bili najpogostejši neželeni učinki ekstrapiramidne motnje (28,3 %), zaspanost (27,3 %), glavobol (23,2 %) in navzea (14,1 %). Po 30 tednih zdravljenja je bilo povprečno povečanje telesne mase 2,9 kg, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,98 kg.

Razdražljivost, povezana z avtistično motnjo, pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih, starih od 6 do 17 let, so uporabo aripiprazola raziskovali v dveh 8-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih [v enem z uporabo prilagodljivega odmerka (od 2 mg/dan do 15 mg/dan), v drugem pa z uporabo fiksnega odmerka (5 mg/dan, 10 mg/dan ali 15 mg/dan)] in v enem 52-tedenskem odprtem preskušanju. V teh preskušanjih so zdravljenje uvedli v odmerku 2 mg/dan. Odmerek so po enem tednu povečali na 5 mg/dan, nato pa so ga do ciljnega odmerka tedensko

povečevali za 5 mg/dan. Več kot 75 % bolnikov je bilo mlajših od 13 let. Pri vrednotenju po podlestvici razdražljivosti na osnovi kontrolnega seznama odklonskega vedenja ("*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*") se je pokazalo, da je aripiprazol statistično učinkovitejši od placeba, klinična pomembnost te ugotovitve pa ni bila dokazana. Profil varnosti je vključeval podatke o povečanju telesne mase in spremembah vrednosti prolaktina. Dolgoročna študija varnosti je bila omejena na 52 tednov. Združeni podatki preskušanj kažejo, da je bila pri zdravljenju z aripiprazolom pogostnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri deklicah (< 3 ng/ml) 58,7 % (27/46), pri dečkih (< 2 ng/ml) pa 86,6 % (258/298). V s placebom nadzorovanih preskušanjih se je telesna masa pri uporabi placeba v povprečju povečala za 0,4 kg, pri uporabi aripiprazola pa za 1,6 kg.

Uporabo aripiprazola so raziskovali tudi v s placebom nadzorovanem preskušanju dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja. Po od 13 do 26 tednih stabilizacije na aripiprazolu (od 2 mg/dan do 15 mg/dan) so bolniki s stabilnim odzivom nadaljnjih 16 tednov ostali na aripiprazolu ali pa prešli na placebo. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani delež ponovitve je po 16 tednih za aripiprazol znašal 35 %, za placebo pa 52 %. Razmerje ogroženosti za ponovitev v 16 tednih (aripiprazol/placebo) je bilo 0,57 (statistično nepomembna razlika). V stabilizacijski fazi (do 26. tedna) se je telesna masa bolnikov, ki so prejeli aripiprazol, v povprečju povečala za 3,2 kg, v drugi (16-tedenski) fazi preskušanja pa se je nadalje povečala, in sicer v povprečju za 2,2 kg, v primerjavi z 0,6 kg pri bolnikih, ki so prejeli placebo. O ekstrapiramidnih simptomih so poročali predvsem med stabilizacijsko fazo, in sicer pri 17 % bolnikov, od tega je 6,5 % predstavljal tremor.

Trzaji, povezani s Tourettovim sindromom, pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2)

Učinkovitost aripiprazola je bila raziskana pri pediatrični populaciji s Tourettovim sindromom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) v 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, zasnovani z zdravljenimi skupinami, ki so prejemale fiksni odmerki glede na telesno maso posameznika v razponu od 5 mg/dan do 20 mg/dan, z začetnim odmerkom 2 mg. Bolniki so bili stari od 7 do 17 let, povprečni izhodiščni rezultat njihovega števila trzajev po skupni oceni resnosti trzajev na lestvici TTS-YYGTSS (angl. Total Tic Severity Score - Yale Global Tic Severity Scale) pa je bil 30. Po jemanju aripiprazola je bilo 8. teden vidno izboljšanje s spremembo od izhodiščne vrednosti rezultata TTS-YGTSS za 13,35 točk pri skupini z nizkim odmerkom (5 mg ali 10 mg) in za 16,94 točk pri skupini z visokim odmerkom (10 mg ali 20 mg) v primerjavi z izboljšanjem za 7,09 točk pri skupini, ki je prejela placebo.

Učinkovitost aripiprazola pri pediatrični populaciji s Tourettovo motnjo (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) je bila ocenjena tudi s prilagodljivim odmerkom v razponu od 2 mg/dan do 20 mg/dan in začetnim odmerkom 2 mg v 10-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, izvedeni v Južni Koreji. Bolniki so bili stari od 6 do 18 let, njihov povprečni izhodiščni rezultat na lestvici TTS-YGTSS pa je bil 29. Pri skupini, ki je prejela aripiprazol, je bilo 10. teden vidno izboljšanje za 14,97 točk po lestvici TTS-YGTSS od izhodiščne vrednosti, v primerjavi z izboljšanjem za 9,62 točke pri skupini, ki je prejela placebo.

Klinična pomembnost rezultatov za učinkovitost v obeh kratkoročnih preskušanjih ni bila dokazana, zaradi magnitude učinka zdravila v primerjavi z velikim učinkom placeba in nejasnega vpliva na psihosocialno delovanje. Dolgoročni podatki za učinkovitost in varnost aripiprazola pri tej spremenljivi motnji niso na voljo.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ABILIFY za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju shizofrenije in bipolarni afektivne motnje (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Aripiprazol se dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 5 urah po uporabi. Aripiprazol je podvržen minimalni predsistemi presnovi. Absolutna peroralna biološka uporabnost zdravila v tabletah je 87 %. Zelo mastni obroki ne vplivajo na farmakokinetiko aripiprazola.

Porazdelitev

Aripiprazol se obsežno porazdeli po telesu in ima navidezni volumen porazdelitve 4,9 l/kg, kar kaže na izdatno zunajžilno porazdelitev. V terapevtskih koncentracijah je več kot 99 % aripiprazola in dehidroaripiprazola vezanega na beljakovine v serumu, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se izdatno presnavlja v jetrih, v prvi vrsti po treh biotransformacijskih poteh: z dehidrogenacijo, hidroksilacijo in N-dealkilacijo. Na podlagi študij *in vitro* so za dehidrogenacijo in hidroksilacijo aripiprazola odgovorni encimi CYP3A4 in CYP2D6, N-dealkilacijo pa katalizira CYP3A4. Aripiprazol je glavna oblika zdravila v sistemskem obtoku. V stanju dinamičnega ravnovesja predstavlja aktivni presnovek dehidroaripiprazol približno 40 % AUC aripiprazola v plazmi.

Izločanje

Pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6, je srednji razpolovni čas izločanja aripiprazola približno 75 ur, pri osebah, ki s CYP2D6 slabo presnavljajo, pa približno 146 ur.

Celotni telesni očistek aripiprazola je 0,7 ml/min/kg in je v prvi vrsti hepatičen.

Po enem samem peroralnem odmerku aripiprazola, označenega s [¹⁴C], se je približno 27 % aplicirane radioaktivnosti izločilo z urinom in približno 60 % v blatu. Manj kot 1 % aripiprazola se je nespremenjenega izločilo v urinu in približno 18 % se ga je nespremenjenega izločilo v blatu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika aripiprazola in dehidroaripiprazola pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, je po korekciji za razliko v telesni masi podobna farmakokinetiki pri odraslih.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starostniki

Farmakokinetika aripiprazola se pri zdravih starejših in mlajših odraslih preiskovancih ne razlikuje. Tudi v populacijski farmakokinetični analizi pri shizofrenih bolnikih niso zaznali učinka starosti.

Spol

Farmakokinetika aripiprazola pri zdravih preiskovancih se ne razlikuje od tiste pri zdravih preiskovankah. Prav tako med spoloma ni bilo opaznih razlik v populacijski farmakokinetični analizi shizofrenih bolnikov.

Kajenje

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih učinkov kajenja na farmakokinetiko aripiprazola.

Rasa

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih učinkov rase na farmakokinetiko aripiprazola.

Ledvična okvara

Ugotovljeno je, da so farmakokinetične lastnosti aripiprazola in dehidroaripiprazola pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic podobne kot pri mladih zdravih preiskovancih.

Jetrna okvara

Raziskava z enim samim odmerkom pri preiskovancih z različno stopnjo jetrne ciroze (razredi A, B in

C po Child-Pughu) ni pokazala pomembnega jetrne okvare na farmakokinetiko aripiprazola in dehidroaripiprazola, čeprav je raziskava vključevala samo 3 bolnike z jetrno cirozo razreda C, kar ne zadošča za sklepe o njihovi presnovni zmožnosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksikološko pomembne učinke so opazili samo pri odmerkih ali izpostavljenosti, ki je močno preseгла največje odmerke ali izpostavljenost pri človeku; to kaže, da so ti učinki za klinično uporabo le omejenega pomena ali celo nepomembni. Med njimi so bili: od odmerka odvisni adrenokortikalni toksični učinki (kopičenje pigmenta lipofuscina in/ali izguba parenhimskih celic) pri podganah po 104 tednih odmerjanja od 20 mg/kg/dan do 60 mg/kg/dan (od 3- do 10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka) ter zvečana pogostnost adrenokortikalnih karcinomov in kombiniranih adrenokortikalnih adenomov/karcinomov pri podganjih samicah ob odmerjanju 60 mg/kg/dan (10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Največja netumorogena izpostavljenost samic podgan je bila 7-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku.

Dodatna ugotovitev je bila holelitiaza zaradi precipitacije sulfatnih konjugatov hidroksipresnovkov aripiprazola v žolču opic po ponavljajočem odmerjanju od 25 mg/kg/dan do 125 mg/kg/dan (1- do 3-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku ali 16- do 81-kratni največji priporočen odmerek za človeka glede na mg/m²). Koncentracija sulfatnih konjugatov hidroksiaripiprazola v človeškem žolču v 39-tedenski študiji ob največjem priporočenem odmerku pa je bila 30 mg na dan le 6 % koncentracije v žolču pri opicah ter je bila bistveno pod mejo (6 %) njihove topnosti *in vitro*.

Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki pri mladih podganah in psih je bil profil toksičnosti aripiprazola primerljiv s profilom toksičnosti pri odraslih živalih. Nevrotoksičnih učinkov ali neželenih učinkov na razvoj niso opazili.

Na podlagi celotnega spektra standardnih preskusov genotoksičnosti je bilo ocenjeno, da aripiprazol ni genotoksičen. Aripiprazol v raziskavah reprodukcijskih toksičnih učinkov ni prizadel plodnosti. Razvojne toksične učinke, vključno z od odmerka odvisno zapozneno fetalno osifikacijo in možnimi teratogenimi učinki, so pri podganah opazili v odmerkih, ki so povzročili subterapevtsko izpostavljenost (na podlagi AUC), in pri kuncih v odmerkih, ki so povzročili izpostavljenost 3- in 11-kratne srednje AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku. Učinki, toksični za mater, so se pojavili pri odmerkih, podobnih tistim, ki so izzvali razvojne toksične učinke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Obloga tablete

ABILIFY 5 mg tablete
indigotin (E 132)

ABILIFY 10 mg tablete
rdeči železov oksid (E 172)

ABILIFY 15 mg tablete
rumeni železov oksid (E 172)

ABILIFY 30 mg tablete
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijski perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki v škatlah po 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 × 1 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

ABILIFY 10 mg tablete
EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 tableta)
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 tableta)

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

ABILIFY 15 mg tablete

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

ABILIFY 30 mg tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. junij 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 4. junij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete
ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete
ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg aripiprazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

2 mg aspartama (E 951) in 0,075 mg laktoze na orodisperzibilno tableto

ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg aripiprazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

3 mg aspartama (E 951) in 0,1125 mg laktoze na orodisperzibilno tableto

ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 30 mg aripiprazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

6 mg aspartama (E 951) in 0,225 mg laktoze na orodisperzibilno tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete

Okrogle oblike in rožnate barve, označene z »A« nad »640« na eni strani in »10« na drugi.

ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete

Okrogle oblike in rumene barve, označene z »A« nad »641« na eni strani in »15« na drugi.

ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete

Okrogle oblike in rožnate barve, označene z »A« nad »643« na eni strani in »30« na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ABILIFY je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več.

Zdravilo ABILIFY je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I in za preprečevanje novih maničnih epizod pri odraslih bolnikih, ki so doživljali pretežno manične epizode, ki so bile odzivne na zdravljenje z aripiprazolom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo ABILIFY je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več. Zdravljenje sme trajati do največ 12 tednov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Shizofrenija: priporočeni začetni odmerek zdravila ABILIFY je 10 mg/dan ali 15 mg/dan, vzdrževalni odmerek pa 15 mg/dan, uporabljen enkrat na dan ne glede na obroke. Zdravilo ABILIFY je učinkovito v razponu odmerkov od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Ni dokazano, da bi bili dnevni odmerki nad 15 mg učinkovitejši, čeprav lahko posameznim bolnikom koristi večji odmerek. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg.

Manične epizode pri bipolarni motnji I: priporočeni začetni odmerek zdravila ABILIFY je 15 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane, in sicer kot samostojno zdravilo ali v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Nekaterim bolnikom lahko koristi večji odmerek. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg.

Preprečevanje ponovitev maničnih epizod pri bipolarni motnji I: za preprečevanje ponovitev maničnih epizod pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom samostojno ali v sklopu kombiniranega zdravljenja, zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom. O prilagoditvi dnevnega odmerka, vključno z zmanjšanjem odmerka, je treba presoditi na osnovi kliničnega stanja.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih, starih 15 let in več: priporočeni odmerek zdravila ABILIFY je 10 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba zdravila ABILIFY v obliki peroralne raztopine 1 mg/ml), ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato pa odmerek povečati do 5 mg, ki ga bolnik jemlje dodatna 2 dni, dokler ni dosežen priporočeni dnevni odmerek 10 mg. Odmerek je mogoče po potrebi nadalje povečevati v korakih po 5 mg, ne sme pa preseči največjega dnevnega odmerka 30 mg (glejte poglavje 5.1). Zdravilo ABILIFY je učinkovito v razponu odmerkov od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Pri odmerkih, višjih od 10 mg/dan, večje učinkovitosti niso dokazali, čeprav lahko posameznemu bolniku koristi tudi zdravljenje z večjim odmerkom. Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila ABILIFY pri bolnikih s shizofrenijo, mlajših od 15 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več: priporočeni odmerek zdravila ABILIFY je 10 mg enkrat na dan ne glede na obrok hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba zdravila ABILIFY v obliki peroralne raztopine 1 mg/ml), ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato pa odmerek povečati do 5 mg, ki ga bolnik jemlje dodatna 2 dni, dokler ni dosežen priporočeni dnevni odmerek 10 mg. Zdravljenje mora trajati najkrajši čas, ki je potreben za obvladanje simptomov in ne sme trajati več kot 12 tednov. Pri odmerkih, večjih od dnevnega odmerka 10 mg, večje učinkovitosti niso dokazali, so pa pri dnevnem odmerku 30 mg bistveno pogostejši pomembni neželeni učinki, vključno z ekstrapiramidnimi simptomi, somnolenco, utrujenostjo in povečanjem telesne mase (glejte poglavje 4.8). Odmerke, večje od 10 mg/dan, je zato treba uporabiti le v izjemnih primerih in ob skrbnem kliničnem nadzoru (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Pri mlajših bolnikih je tveganje za pojav neželenih učinkov aripiprazola večje. Zato uporaba zdravila ABILIFY pri bolnikih, mlajših od 13 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Razdražljivost, povezana z avtistično motnjo: varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Trzaji, povezani s Tourettovim sindromom: varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Posebne populacije

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila. Pri teh bolnikih mora biti odmerjanje previdno. Največji dnevni odmerek 30 mg je treba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Starejši bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY nista ugotovljeni pri zdravljenju shizofrenije ali maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri bolnikih, starih 65 let in starejših. Če klinični dejavniki to omogočajo, je treba zaradi večje občutljivosti te skupine razmisliti o manjšem začetnem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Spol

Pri bolnicah v primerjavi z bolniki odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Kajenje

Glede na presnovno pot aripiprazola odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).

Prilagoditev odmerka zaradi medsebojnega delovanja

Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ali CYP2D6 z aripiprazolom je treba odmerek aripiprazola zmanjšati. Če je zaviralec CYP3A4 ali CYP2D6 v kombiniranem zdravljenju ukinjen, je treba odmerek aripiprazola nato zvečati (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 z aripiprazolom je treba odmerek aripiprazola zvečati. Če je induktor CYP3A4 v kombiniranem zdravljenju ukinjen, je treba odmerek aripiprazola nato zmanjšati na priporočeni odmerek (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo ABILIFY je namenjeno za peroralno uporabo.

Orodisperzibilno tableto je treba položiti v usta na jezik, kjer v slini hitro razpade. Vzeti jo je mogoče s tekočino ali brez nje. Orodisperzibilno tableto je iz ust težko vzeti celo. Ker je orodisperzibilna tableta krhka, jo je treba vzeti takoj po odpiranju pretisnega omota. Druga možnost je, da tableto raztopimo v vodi in popijemo nastalo suspenzijo.

Orodisperzibilne tablete ali peroralna raztopina se lahko uporabijo kot alternativa tabletam ABILIFY pri bolnikih, ki tablete ABILIFY težko pogoltnejo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas skrbno spremljati.

Samomorilne misli

S psihozami in razpoloženskimi motnjami je povezan tudi pojav samomorilnega vedenja. V nekaterih primerih so o njegovem pojavu poročali zgodaj po uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja, tudi pri zdravljenju z aripiprazolom (glejte poglavje 4.8). Med antipsihotičnim zdravljenjem je treba bolnike z visokim tveganjem skrbno spremljati.

Srčno-žilne bolezni

Aripiprazol je treba pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (anamnezo miokardnega infarkta ali ishemično boleznijo srca, srčnim popuščanjem ali motnjami prevajanja), cerebrovaskularno boleznijo ali stanji, ki ustvarjajo nagnjenost k hipotenziji (dehidracija, hipovolemija in zdravljenje z antihipertenzivi) ali hipertenziji, vključno s pospešeno in maligno hipertenzijo uporabljati previdno. Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Ker imajo bolniki, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, je treba pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem z aripiprazolom prepoznati vse možne dejavnike tveganja za VTE in ustrezno preventivno ukrepati.

Podaljšanje intervala QT

Incidenca podaljšanja intervala QT je bila v kliničnih preskušanjih aripiprazola primerljiva s placebom. Aripiprazol je treba pri bolnikih z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

Tardivna diskinezija

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala eno leto ali manj, so med zdravljenjem z aripiprazolom občasno poročali o diskineziji, ki se je pojavila med zdravljenjem. Če se pri bolniku, ki prejema aripiprazol, pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Takšni simptomi se lahko začasno poslabšajo ali se pojavijo celo po prekinitvi zdravljenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih študijah aripiprazola pri pediatričnih bolnikih so opazili pojav akatizije in parkinsonizma. Če se pri bolniku, ki jemlje aripiprazol, pojavijo znaki drugih ekstrapiramidnih simptomov, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in o skrbnem kliničnem spremljanju bolnika.

Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

MNS je potencialno usoden skupek simptomov, povezan z antipsihotiki. V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z aripiprazolom poročali o redkih primerih MNS. Klinični znaki MNS so hiperpireksija, mišična rigidnost, spremenjeno duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (nereden srčni utrip ali krvni tlak, tahikardija, čezmerno znojenje in motnje srčnega ritma). Med dodatnimi znaki so lahko zvišana kreatin-fosfokinaza, mioglobulinurija (rabdomioliza) in akutna odpoved ledvic. Opisana sta tudi zvišanje kreatin-fosfokinaze in rabdomioliza, ki nista nujno povezana z MNS. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi MNS ali ima nepojasnjeno zvišano telesno temperaturo brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba ukiniti vse antipsihotike, vključno z aripiprazolom.

Konvulzije

V kliničnih preskušanjih so poročali o občasnih primerih konvulzij med zdravljenjem z aripiprazolom. Aripiprazol je zato treba pri bolnikih, ki imajo anamnezo konvulzivnih motenj ali bolezni, povezane s konvulzivnimi napadi, uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Večja umrljivost

V treh s placebom nadzorovanih preskušanjih (n = 938, povprečna starost: 82,4 leta, razpon: od 56 do 99 let) aripiprazola pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z Alzheimerjevo boleznijo, je bilo tveganje smrti večje pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Delež smrti je bil v skupini z aripiprazolom 3,5 % in v skupini s placebom 1,7 %. Čeprav so se vzroki smrti razlikovali, je bila večina vzrokov srčno-žilnih (npr. srčno popuščanje, nenadna smrt) ali

infekcijskih (npr. pljučnica) (glejte poglavje 4.8).

Cerebrovaskularni neželeni učinki

V istih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih neželenih učinkih (npr. možganski kapi, prehodnem ishemičnem napadu), vključno s smrtnimi primeri (povprečna starost bolnikov: 84 let, razpon: od 78 do 88 let). V celoti so v teh preskušanjih cerebrovaskularne neželene učinke zabeležili pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Razlika ni bila statistično pomembna. Toda v enem od teh preskušanj (preskušanje s fiksnim odmerkom) je pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, za cerebrovaskularne neželene učinke obstajala pomembna povezanost odmerka in odziva (glejte poglavje 4.8).

Aripiprazol ni indiciran za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Pri bolnikih, zdravljenih z atipičnimi antipsihotiki, vključno z aripiprazolom, so poročali o hiperglikemiji. V nekaterih primerih je ta bila skrajna in povezana s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo ali smrtjo. Med dejavniki tveganja, ki lahko povečajo bolnikovo nagnjenost k hudim zapletom, sta debelost in družinska anamneza diabetesa. V kliničnih preskušanjih aripiprazola v primerjavi s placebom niso ugotovili pomembnih razlik v incidenci hiperglikemičnih neželenih učinkov (vključno s sladkorno boleznijo) ali nenormalnih laboratorijskih vrednosti glukoze v krvi. Ni natančnih ocen tveganja za hiperglikemične neželene učinke med prejemniki aripiprazola in drugih atipičnih antipsihotikov, ki bi omogočale neposredno primerjavo. Bolnike, ki prejema kateri koli antipsihotik, vključno z aripiprazolom, je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti); bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja zanj pa je treba redno nadzirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivost

Tudi pri aripiprazolu se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije v obliki simptomov alergije (glejte poglavje 4.8).

Povečanje telesne mase

Pri bolnikih s shizofrenijo in bipolarno manijo je povečanje telesne mase pogosto, in sicer zaradi komorbidnih stanj, uporabe antipsihotikov, za katere je znano, da povzročajo povečanje mase, in zaradi neurejenega življenjskega sloga. Povečanje telesne mase lahko povzroči hude zaplete. V obdobju po začetku trženja aripiprazola so pri bolnikih, ki so jim ga predpisali, poročali o povečanju telesne mase. Če se pojavi, se ponavadi pojavi pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja, npr. anamnezo diabetesa, motnjami ščitnice ali adenomom hipofize. V kliničnih preskušanjih niso ugotovili, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno povečanje telesne mase pri odraslih (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih pri mladostnikih z bipolarno manijo so po 4 tednih dokazali, da je zdravljenje z aripiprazolom povezano s povečanjem telesne mase. Pri mladostnikih z bipolarno manijo je treba meriti povečanje telesne mase. Če je povečanje telesne mase klinično pomembno, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.8).

Disfagija

Z uporabo antipsihotikov, tudi z aripiprazolom, so bile povezane motnje motilitete požiralnika in aspiracija. Pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico je treba aripiprazol uporabljati previdno.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih se lahko poveča impulzivnost, zlasti želja po igrah na srečo, med jemanjem aripiprazola pa teh niso več zmožni nadzorovati. Drugi impulzi, o katerih poročajo, so: povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenašanje in drugo impulzivno in kompulzivno vedenje. Pomembno je, da zdravniki, ki zdravilo predpišejo, bolnike ali njihove skrbnike posebej vprašajo, ali

se je pri njih med zdravljenjem z aripirazolom pojavila povečana želja po hazardiranju, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenažanje ali drugi impulzi. Upoštevati je treba, da je lahko motnja nadzora impulzov povezana z osnovno boleznijo, vendar so v nekaterih primerih poročali, da so impulzi po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila izzveneli. Nепреpoznane motnje nadzora impulzov lahko privedejo do škode za bolnika ali druge osebe. Če se med zdravljenjem z aripirazolom pri bolniku pojavijo taki impulzi, razmislite o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila (glejte poglavje 4.8).

Aspartam

Orodisperzibilne tablete ABILIFY vsebujejo aspartam. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem, ki imajo fenilketonurijo, redko genetsko bolezen, pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

Laktoza

Orodisperzibilne tablete ABILIFY vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

Orodisperzibilne tablete ABILIFY vsebujejo natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Bolniki s sočasno motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - *Attention deficit hyperactivity disorder*)

Kljub pogosti sočasni obolevnosti za bipolarno motnjo I in motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo je na voljo zelo malo podatkov o sočasni uporabi aripirazola in stimulansov. Ob sočasni uporabi teh zdravil je zato potrebna izjemna previdnost.

Padci

Aripirazol lahko povzroči somnolenco, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnost, ki lahko privedejo do padcev. Pri zdravljenju bolnikov z večjim tveganjem je potrebna previdnost, zato je treba razmisliti o nižjem začetnem odmerku (npr. pri starejših ali oslabeledih bolnikih; glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aripirazol deluje antagonistično na adrenergične receptorje α_1 , zato lahko stopnjuje učinek nekaterih antihipertenzivnih zdravil.

Zaradi primarnih učinkov aripirazola na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi aripirazola v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in imajo podobne neželene učinke, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi aripirazola z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali povzročajo neravnovesje elektrolitov, je potrebna previdnost.

Možnost vpliva drugih zdravil na aripirazol

Zaviralec izločanja želodčne kisline, antagonist H_2 famotidin, zmanjša hitrost absorpcije aripirazola, vendar ta učinek ne velja za klinično pomembnega. Aripirazol se presnavlja po več poteh, ki vključujejo encime CYP2D6 in CYP3A4, ne pa encimov CYP1A. Zato odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati.

Kinidin in drugi močni zaviralci CYP2D6

V kliničnem preskušanju pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP2D6 (kinidin) zvečal AUC aripiprazola za 107 %, C_{\max} pa se ni spremenila. AUC aktivnega presnovka dehidroaripiprazola se je zmanjšala za 32 %, njegova C_{\max} pa za 47 %. Če se aripiprazol uporablja sočasno s kinidinom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin in paroksetin, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zmanjšati.

Ketokonazol in drugi močni zaviralci CYP3A4

V kliničnem preskušanju pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP3A4 (ketokonazol) zvečal AUC aripiprazola za 63 % in C_{\max} za 37 %. AUC dehidroaripiprazola se je zvečala za 77 %, njegova C_{\max} pa za 43 %. Pri osebah, ki slabo presnavljajo s CYP2D6, lahko sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 povzroči večjo koncentracijo aripiprazola v plazmi kot pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6. Pri odločanju o sočasni uporabi ketokonazola ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 z aripiprazolom morajo biti možne koristi za bolnika večje od možnih tveganj. Če se ketokonazol uporabi sočasno z aripiprazolom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP3A4, npr. itrakonazol in zaviralci proteaz HIV, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Po prenehanju zdravljenja z zaviralcem CYP2D6 ali CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zvečati na raven, kakršna je bila pred uvedbo sočasne terapije. Med sočasno uporabo aripiprazola in šibkih zaviralcev CYP3A4 (npr. diltiazema) ali CYP2D6 (npr. escitaloprama) je mogoče pričakovati zmerno zvišanje plazemske koncentracije aripiprazola.

Karbamazepin in drugi močni induktorji CYP3A4

Po sočasni uporabi karbamazepina, močnega induktorja CYP3A4, in peroralnega aripiprazola pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo je bila geometrična sredina C_{\max} za 68 % nižja, AUC pa za 73 % nižja kot po uporabi samega aripiprazola (30 mg). Podobno je bila po sočasni uporabi karbamazepina geometrična sredina C_{\max} dehidroaripiprazola za 69 % nižja, njegova AUC pa za 71 % nižja kot po zdravljenju samo z aripiprazolom. Med sočasno uporabo aripiprazola s karbamazepinom je treba odmerek aripiprazola podvojiti. Pri sočasni uporabi aripiprazola in drugih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin in šentjanževka) je mogoče pričakovati, da imajo drugi podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zvečati. Po prenehanju uporabe močnih induktorjev CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zmanjšati na priporočeni odmerek.

Valproat in litij

Med sočasno uporabo aripiprazola z litijem ali valproatom se koncentracija aripiprazola ni klinično pomembno spremenila, zato prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi aripiprazola z litijem ali valproatom ni potrebna.

Možnost vpliva aripiprazola na druga zdravila

V kliničnih študijah odmerki od 10 mg do 30 mg aripiprazola na dan niso pomembno vplivali na presnovo substratov CYP2D6 (razmerje deksstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ali CYP3A4 (deksstrometorfan). Poleg tega aripiprazol in dehidroaripiprazol *in vitro* nista pokazala potenciala za spreminjanje presnove s CYP1A2. Zato ni verjetno, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno medsebojno delovanje prek teh encimov.

Pri sočasni uporabi aripiprazol z valproatom, litijem ali lamotriginom, se koncentracije valproata, litija ali lamotrigina niso klinično pomembneje spremenile.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, so poročali o primerih serotoninskega sindroma. Znaki in simptomi serotoninskega sindroma se lahko pojavijo še posebej pri sočasni uporabi z drugimi serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina/selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina ali z zdravili, ki zvišujejo koncentracijo aripiprazola (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih preskušanj aripiprazola pri nosečnicah ni. Poročali so o prirojenih anomalijah, vendar pa vzročne povezave z aripiprazolom niso dokazali. Študije na živalih niso mogle izključiti možnosti toksičnih učinkov na razvoj (glejte poglavje 5.3). Bolnicam je treba naročiti, da obvestijo zdravnika, če med zdravljenjem z aripiprazolom zanosijo ali nameravajo zanositi. Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti pri človeku in zaradi pomislekov, ki jih porajajo študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih, se tega zdravila pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist očitno upravičuje nad možnim tveganjem za plod.

Pri novorojencih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z aripiprazolom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertenziji, hipotenziji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojence skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/presnovki se izločajo v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo zdravljenja z aripiprazolom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale vpliva aripiprazola na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aripiprazol ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi morebitnih učinkov na živčni sistem in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa, zamegljen vid in diplopija (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Akatizija in navzea sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih preskušanjih. Oba sta se pojavila pri več kot 3 % bolnikov, ki so se zdravili s peroralnim aripiprazolom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedene pojavnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z aripiprazolom. Preglednica temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in/ali med uporabo v obdobju trženja.

Vsi neželeni učinki zdravila so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med uporabo v obdobju trženja, ni mogoče določiti, saj je pridobljena iz spontanega poročila. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot »neznana pogostnost«.

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija nevtropenija trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija (npr. anafilaksijska reakcija, angioedem, vključno z oteklino jezika, edem jezika, edem obraza, alergijsko srbenje ali urtikarija)
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija znižana raven prolaktina v krvi	diabetična hiperosmolarna koma diabetična ketoacidoza
Presnovne in prehranske motnje	sladkorna bolezen	hiperglikemija	hiponatriemija anoreksija
Psihiatrične motnje	nespečnost anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	poskus samomora, samomorilne misli in samomor (glejte poglavje 4.4) patološko hazardiranje motnja nadzora impulzov kompulzivno prenašanje kompulzivno nakupovanje poriomanija agresija agitacija živčnost
Bolezni živčevja	akatzija ekstrapiramidne motnje tremor glavobol sedacija somnia omotica	tardivna diskinezija distonija sindrom nemirnih nog	nevroleptični maligni sindrom generalizirana konvulzija serotoninski sindrom motnje govora
Očesne bolezni	zamegljen vid	diplopija fotofobija	okulogirna kriza
Srčne bolezni		tahikardija	nenadna nepojasnjena smrt torsades de pointes ventrikularna aritmija zastoj srca bradikardija
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija	venska trombembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) hipertenzija sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kolcanje	aspiracijska pljučnica laringospazem orofaringealni spazem

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	zaprto dispepsija navzea čezmerno izločanje slin bruhanje		pankreatitis disfagija driska nelagodje v trebuhu nelagodje v želodcu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved jeter hepatitis zlatenica
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj fotosenzibilnostna reakcija alopecija hiperhidroza reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza mialgija togost
Bolezni sečil			urinska inkontinenca retencija urina
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			sindrom odtegnitve zdravila pri novorojencu (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	izčrpanost		motnje uravnavanja telesne temperature (npr. hipotermija, pireksija) bolečine v prsih periferni edemi
Preiskave			zmanjšanje telesne mase povečanje telesne mase zvišana vrednost alanin-aminotransferaze zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze zvišana vrednost gama glutamil-transferaze zvišana vrednost alkalne fosfataze podaljšanje intervala QT zvišana vrednost glukoze v krvi zvišana vrednost glikoziliranega hemoglobina nihanje vrednosti glukoze v krvi zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze

Opis izbranih neželenih učinkov

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: v dolgoročnem 52-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila celotna pojavnost EPS (vključno s parkinsonizmom, akatizijo, distonijo in diskinezijo) manjša (25,8 %) pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, kot pri tistih, ki so prejeli haloperidol (57,3 %). V dolgoročnem 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju je bila incidenca EPS 19 % pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom in 13,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V drugem dolgoročnem 26-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila pojavnost EPS 14,8 % pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom in 15,1 % pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom.

Manične epizode pri bipolarni motnji I: v 12-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila pojavnost EPS 23,5 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, pri bolnikih, ki so se zdravili s haloperidolom, pa 53,3 %. V drugem 12-tedenskem preskušanju je bila pojavnost EPS 26,6 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom pri bolnikih, ki so se zdravili z litijem, pa 17,6 %. V dolgotrajni 26-tedenski vzdrževalni fazi s placebom nadzorovanega preskušanja je bila pojavnost EPS 18,2 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 15,7 %.

Akatizija

V s placebom nadzorovanih preskušanjih je bila pojavnost akatizije pri bolnikih z bipolarno motnjo pri uporabi aripiprazola 12,1 %, pri uporabi placeba pa 3,2 %. Pri bolnikih s shizofrenijo je bila pojavnost akatizije pri uporabi aripiprazola 6,2 %, pri uporabi placeba pa 3,0 %.

Distonija

Učinek zdravil iz te skupine ("Class Effect"): v prvih nekaj dneh zdravljenja se lahko pri dovtetnih posameznikih pojavijo simptomi distonije, dolgotrajno nenormalno krčenje mišičnih skupin. Distonični simptomi vključujejo: spazem vratnih mišic, ki lahko povzroči stiskanje žrela, težave pri požiranju, težave pri dihanju in/ali protruzijo jezika. Ti simptomi se sicer lahko pojavijo že pri majhnih odmerkih, vendar pa njihova pogostnost in resnost naraščata z jakostjo in uporabo večjih odmerkov antipsihotikov prve generacije. O večjem tveganju za pojav akutne distonije so poročali pri bolnikih moškega spola in bolnikih mlajših starostnih skupin.

Prolaktin

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja so pri aripiprazolu za odobrene indikacije opazili povečanje in zmanjšanje serumskega prolaktina v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (poglavje 5.1).

Laboratorijski parametri

Primerjava deležev bolnikov s klinično pomembnimi spremembami vrednosti rutinskih laboratorijskih parametrov in vrednosti lipidov (glejte poglavje 5.1) ni pokazala medicinsko pomembnih razlik med aripiprazolom in placebom. Zvišanje CPK (kreatin-fosfokinaze), ki je praviloma prehodno in asimptomatsko, so opazili pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih, starih 15 let in več

V kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 302 mladostnika (od 13 do 17 let) s shizofrenijo, so bili neželeni učinki po pogostnosti in vrsti podobni kot pri odraslih, z izjemo naslednjih neželenih učinkov, ki so bili pri mladostnikih, ki so prejeli aripiprazol, pogostejši kot pri odraslih, ki so prejeli aripiprazol (in pogostejši kot pri placebu):

Somnolenca/sedacija in ekstrapiramidne motnje so bili zelo pogosti ($\geq 1/10$), suha usta, povečan apetit in ortostatska hipotenzija pa pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$) neželeni učinki. V 26-tedenskem, odprtem, podaljšanem preskušanju je bil varnostni profil podoben tistemu v kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem preskušanju.

Varnostni profil v dolgotrajnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju je

bil prav tako podoben, razen pri naslednjih učinkih, o katerih so poročali pogosteje pri pediatričnih bolnikih, ki so jemali placebo: pogosto so navajali zmanjšanje telesne mase, zvišano vrednost inzulina v krvi, aritmijo in levkopenijo ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

V populaciji mladostnikov s shizofrenijo (od 13 do 17 let), ki so se zdravili do 2 leti, je bila pogostnost nizke ravni prolaktina v serumu pri dekletih (< 3 ng/ml) 29,5 % in pri fantih (< 2 ng/ml) 48,3 %. Pri populaciji mladostnikov (starosti od 13 do 17 let) s shizofrenijo, ki so največ 72 mesecev izpostavljeni apriprazolu od 5 mg do 30 mg, je bila pojavnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri dekletih (< 3 ng/ml) 25,6 % in pri fantih (< 2 ng/ml) 45,0 %.

Pri dveh dolgotrajnih preskušanjih pri mladostnikih s shizofrenijo in bipolarno motnjo (starosti od 13 do 17 let), ki so se zdravili z aripiprazolom, je bila pojavnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri dekletih 37,0 % (< 3 ng/ml) in pri fantih (< 2 ng/ml) 59,4 %.

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več

Pri mladostnikih z bipolarno motnjo I so bili neželeni učinki po pogostnosti in vrsti podobni kot pri odraslih, z izjemo naslednjih: somnolence (23,0 %), ekstrapiramidnih motenj (18,4 %), akatizije (16,0 %) in utrujenosti (11,8 %), ki so bili zelo pogosti ($\geq 1/10$), ter bolečine v zgornjem delu trebuha, hitrejšega srčnega utripa, povečanja telesne mase, povečanega apetita, trzanja mišic in diskinezije, ki so bili pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Naslednji neželeni učinki so bili verjetno povezani z velikostjo odmerka: ekstrapiramidne motnje (pri uporabi 10-mg odmerka je bila pojavnost 9,1 %, pri uporabi 30-mg odmerka 28,8 %, pri uporabi placeba pa 1,7 %) in akatizija (pri uporabi 10 mg odmerka je bila pojavnost 12,1 %; pri uporabi 30 mg odmerka 20,3 %; pri uporabi placeba pa 1,7 %).

Povprečne spremembe telesne mase pri mladostnikih z bipolarno motnjo I so po 12 tednih uporabe aripiprazola znašale 2,4 kg in po 30 tednih 5,8 kg. Pri uporabi placeba so bile povprečne spremembe telesne mase po 12 tednih 0,2 kg in po 30 tednih 2,3 kg.

Pri pediatrični populaciji so o somnolenci in utrujenosti poročali pogosteje pri bolnikih z bipolarno motnjo, kot pri bolnikih s shizofrenijo.

V pediatrični populaciji z bipolarno motnjo (od 10 do 17 let), ki so se zdravili do 30 tednov, je bila pojavnost nizke ravni prolaktina v serumu pri dekletih (< 3 ng/ml) 28,0 %, pri fantih (< 2 ng/ml) pa 53,3 %.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih, ki se zdravijo z apriprazolom, se lahko pojavi patološko hazardiranje, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje in kompulzivno prenajedanje (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

V kliničnih preskušanjih in pri izkušnjah v obdobju trženja so prepoznali naključno ali namerno preveliko odmerjanje samega aripiprazola pri odraslih bolnikih z ocenjenimi odmerki do 1.260 mg brez smrtnih primerov. Med opaženimi znaki in simptomi, ki so verjetno medicinsko pomembni, so letargija, zvišan krvni tlak, somnolenca, tahikardija, navzea, bruhanje in driska. Opisani so tudi primeri naključnega prevelikega odmerjanja samega aripiprazola (do 195 mg) pri otrocih, brez smrtnih primerov. Morebitni medicinsko resni znaki in simptomi so bili somnolenca, prehodna izguba zavesti in ekstrapiramidni simptomi.

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

Pri ukrepanju v primeru prevelikega odmerjanja se je treba osredotočiti na podporno zdravljenje, vzdrževanje ustreznega stanja dihal, oksigenacijo in ventilacijo ter obvladovanje simptomov. Upoštevati je treba možnost, da je stanje povzročilo več zdravil. Zato je treba takoj uvesti srčno-žilni nadzor, ki mora vključevati neprekinjeno elektrokardiografsko spremljanje za odkritje morebitnih motenj srčnega ritma. Po vsakem potrjenem prevelikem odmerjanju ali sumu na preveliko odmerjanje aripiprazola je potreben skrben zdravniški nadzor in spremljanje, dokler si bolnik ne opomore.

Aktivno oglje (50 g), uporabljeno eno uro po aripiprazolu, je zmanjšalo C_{max} aripiprazola za približno 41 % in AUC za približno 51 %, kar kaže, da je to verjetno učinkovito pri zdravljenju prevelikega odmerjanja.

Hemodializa

O učinku hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja aripiprazola ni podatkov, vendar je malo verjetno, da bi koristila, ker je aripiprazol izrazito vezan na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX12

Mehanizem delovanja

Učinkovitost aripiprazola pri shizofreniji in bipolarni motnji I je domnevno posledica kombinacije delnega agonizma na dopaminskih receptorjih D_2 in serotoninskih receptorjih $5-HT_{1A}$ ter antagonizma na serotoninskih receptorjih $5-HT_{2A}$. V živalskih modelih dopaminergične hiperaktivnosti je aripiprazol deloval antagonistično, v živalskih modelih dopaminergične hipoaktivnosti pa agonistično. *In vitro* je imel aripiprazol veliko vezavno afiniteto za dopaminske receptorje D_2 in D_3 in za serotoninske receptorje $5-HT_{1A}$ in $5-HT_{2A}$ ter zmerno afiniteto za dopaminske receptorje D_4 , serotoninske receptorje $5-HT_{2C}$ in $5-HT_7$, adrenergične receptorje alfa-1 in histaminske receptorje H_1 . Aripiprazol je imel tudi zmerno vezavno afiniteto za mesta ponovnega privzema serotonina in nobene opazne afinitete za muskarinske receptorje. Nekatere druge klinične učinke aripiprazola lahko razloži mesebojni vpliv z drugimi receptorji, razen dopaminskih in serotoninskih podvrst.

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da je 2-tedenska uporaba odmerkov od 0,5 mg do 30 mg aripiprazola enkrat na dan pri zdravih preiskovancih povzročila od odmerka odvisno zmanjšanje vezave ^{11}C -rakloprida, liganda receptorjev D_2/D_3 , v kavdatnem jedru in putamnu.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli

Shizofrenija

V treh kratkotrajnih (4- do 6-tedenskih) s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 1.228 shizofrenih odraslih bolnikih, ki so imeli pozitivne ali negativne simptome, je aripiprazol dosegel statistično pomembno večje izboljšanje psihotičnih simptomov kot placebo.

Aripiprazol učinkovito vzdržuje klinično izboljšanje med nadaljevalnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih, pri katerih se pokaže začetni odziv na zdravljenje. V preskušanju, nadzorovanem s haloperidolom, je bil delež odzivnih bolnikov, pri katerih se je odziv na zdravilo ohranil po 52 tednih, v obeh skupinah podoben (aripiprazol 77 % in haloperidol 73 %). Skupni delež dokončanja je bil pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, pomembno večji (43 %), kot pri tistih, ki so dobivali haloperidol

(30 %). Dejanske ocene po ocenjevalnih lestvicah (vključno s PANSS in lestvico *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* [MADRS]), ki so predstavljale sekundarne opazovane dogodke, so pokazale pomembno izboljšanje v primerjavi s haloperidolom.

V 26-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju stabiliziranih odraslih bolnikov s kronično shizofrenijo je bilo zmanjšanje deleža recidivov pri aripiprazolu pomembno večje: v skupini, ki je prejela aripiprazol, jih je bilo 34 %, v tisti, ki je dobivala placebo, pa 57 %.

Zvečanje telesne mase

Klinična preskušanja niso pokazala, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno zvečanje telesne mase. Izvedena je bila 26-tedenska z olanzapinom kontrolirana, dvojno slepa multinacionalna študija shizofrenije s 314 odraslimi bolniki; primarni opazovani dogodek je bil zvečanje telesne mase. V tej študiji je bilo zvečanje telesne mase vsaj 7 % nad izhodiščno vrednostjo (tj. za vsaj 5,6 kg pri povprečni izhodiščni masi ~ 80,5 kg) pomembno redkejše pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, (n = 18 ali 13 % ocenljivih bolnikov) kot pri tistih, ki so prejeli olanzapin (n = 45 ali 33 % ocenljivih bolnikov).

Vrednosti lipidov

Združena analiza vrednosti lipidov v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih ni pokazala, da bi aripiprazol klinično pomembno spremenil vrednosti skupnega holesterola, trigliceridov, lipoproteinov velike gostote (HDL) in lipoproteinov majhne gostote (LDL).

Prolaktin

V vseh preskušanjih in pri vseh odmerkih aripiprazola so ocenili ravni prolaktina (n = 28.242). Pojavnost hiperprolaktinemije ali zvišane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom (0,3 %), je bila podobna tisti pri skupini s placebom (0,2 %). Mediana časa do pojava je bila za bolnike, ki so prejeli aripiprazol, 42 dni, mediana trajanja pa 34 dni.

Pojavnost hipoprolaktinemije ali znižane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom, je bila 0,4 % v primerjavi s skupino s placebom (0,02 %). Mediana časa do pojava je bila 30 dni za bolnike, ki so prejeli aripiprazol mediana trajanja pa 194 dni.

Manične epizode pri bipolarni motnji I

V dveh 3-tedenskih s placebom nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja s fleksibilnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I se je po 3 tednih pokazalo, da je aripiprazol pri zmanjšanju maničnih simptomov učinkovitejši od placeba. V ta preskušanja so bili vključeni bolniki s psihotičnimi simptomi ali brez njih in s hitrim cikličnim potekom ali brez njega.

V enem 3-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju samostojnega zdravljenja s fiksnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I aripiprazol ni bil učinkovitejši od placeba.

V dveh 12-tedenskih s placebom in učinkovino nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja pri bolnikih z manično ali mešano epizodo pri bipolarni motnji I s psihotičnimi simptomi ali brez njih se je po 3 tednih pokazalo, da je aripiprazol učinkovitejši od placeba. Po 12 tednih je bilo vzdrževanje učinka podobno kot pri litiju ali haloperidolu. V 12. tednu je bil delež bolnikov s simptomatsko remisijo manije pri uporabi aripiprazola podoben kot pri uporabi litija ali haloperidola.

V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I s psihotičnimi simptomi ali brez njih, ki so bili po 2 tednih pri terapevtskih koncentracijah v serumu deloma neodzivni na samostojno zdravljenje z litijem ali valproatom, se je po uvedbi aripiprazola kot dodatnega zdravila povečala učinkovitost pri zmanjšanju maničnih simptomov v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z litijem ali valproatom.

V 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki mu je sledil 74-tedenski podaljšek, je bil pri bolnikih z manijo, pri katerih je bila z aripiprazolom med stabilizacijsko fazo pred randomizacijo dosežena remisija, aripiprazol učinkovitejši od placeba pri preprečevanju ponovitve bipolarnе motnje,

predvsem pri preprečevanju ponovnega pojava manije, pri preprečevanju ponovnega pojava depresije pa ni bil učinkovitejši od placeba.

V 52-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s trenutno manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I, pri katerih je bila pri dodatnem zdravljenju z aripiprazolom (v odmerku od 10 mg/dan do 30 mg/dan) dodatno k litiju ali valproatu dosežena trajna remisija, ki je trajala 12 zaporednih tednov (skupna ocena 12 ali manj po lestvicah *Young Mania Rating Scale* [YMRS] in MADRS), se je dodatno zdravljenje z aripiprazolom izkazalo za učinkovitejše od dodatka placeba, s 46 % zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti (RO) 0,54) za ponovitev bipolarnе motnje in 65 % zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti (RO) 0,35) za ponovitev manične epizode, pri preprečevanju ponovitve depresivne epizode pa se dodatno zdravljenje z aripiprazolom ni izkazalo za boljše od placeba. Dodatno zdravljenje z aripiprazolom se je izkazalo za boljše od placeba tudi pri sekundarnem merilu izida, oceni resnosti bolezni (SOI, *Severity of Illness*; manija) po lestvici globalnega kliničnega vtisa glede na stopnjo bipolarnе motnje (CGI-BP, *Clinical Global Impression - Bipolar version*). V tem preskušanju so raziskovalci bolnike najprej razporedili na odprto zdravljenje samo z litijem ali valproatom, da bi preverili za delno neodzivnostjo. Bolniki so bili nato stabilizirani z aripiprazolom v z istim stabilizatorjem razporeditve za vsaj 12 zaporednih tednov. Stabilizirane bolnike so nato randomizirali, tako da so nadaljevali zdravljenje z istim stabilizatorjem razporeditve in dvojno slepo uporabo aripiprazola ali placeba. V randomizirani fazi so tako ovrednotili štiri podskupine stabilizatorjev razporeditve: aripiprazol + litij, aripiprazol + valproat, placebo + litij in placebo + valproat. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani deleži ponovitev katere koli razporeditve epizode pri uporabi dodatnega zdravila so bili 16 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + litij in 18 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + valproat v primerjavi s 45 % pri kombinaciji placebo + litij ter 19 % pri kombinaciji placebo + valproat.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih

V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključevalo 302 mladostnika (od 13 do 17 let) s shizofrenijo s pozitivnimi in negativnimi simptomi, je bil aripiprazol povezan s statistično pomembno večjim izboljšanjem psihotičnih simptomov v primerjavi s placebom. Pri analizi podskupine mladostnikov, starih od 15 do 17 let, ki je obsegala 74 % vseh vključenih bolnikov, se je učinek ohranil ves čas 26-tedenskega podaljšanega odprtega preskušanja.

V 60- do 89-tedenskem randomiziranem, dvojnospem, s placebom kontroliranim preskušanju pri mladostnikih s shizofrenijo (n = 146; v starosti od 13 do 17 let) je bilo opaziti statistično pomembno razliko v stopnji ponovitve psihotičnih simptomov med skupinama bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom (19,39 %) in s placebom (37,50 %). Ocenjena vrednost razmerja ogroženosti (RO) je bila 0,461 (95-% interval zaupanja, 0,242 do 0,879) pri celotni populaciji. Pri analizi podskupin je bila ocenjena vrednost RO pri preskušancih, starih od 13 do 14 let, 0,495 v primerjavi s preskušanci, starih od 15 do 17 let, pri katerih je razmerje bilo 0,454. Ocena razmerja ogroženosti pri skupini mlajših mladostnikov (13 do 14 let) pa ni bila točna zaradi manjšega števila preskušancev v tej skupini (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), interval zaupanja za to oceno (ki je od 0,151 do 1,628) pa ne omogoča zaključkov o prisotnosti učinka zdravljenja. V nasprotju s tem je bil 95-% interval zaupanja za RO pri starejši podskupini (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) od 0,242 do 0,879, tako da je pri starejših bolnikih mogoče sprejeti zaključek o učinkovitosti zdravljenja.

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri otrocih in mladostnikih

Uporabo aripiprazola so raziskovali v 30-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri 296 otrocih in mladostnikih (od 10 do 17 let), ki so ustrezali merilom DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) za bipolarno motnjo I z maničnimi ali mešanimi epizodami s psihotičnimi lastnostmi ali brez njih, in so imeli v izhodišču oceno ≥ 20 po lestvici YMRS. Od bolnikov, ki so bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti, jih je 139 imelo sočasno diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - *Attention deficit hyperactivity disorder*).

Aripiprazol se je v 4. tednu in v 12. tednu pri spremembi skupne ocene po lestvici YMRS od izhodišča izkazal za superiornega placebu. V analizi posthoc je bilo izboljšanje glede na placebo izrazitejše pri

bolnikih s sočasno diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo v primerjavi z bolniki brez te diagnoze, pri čemer razlike glede na placebo ni bilo. Preprečevanje ponovitev ni bilo dokazano.

Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 30 mg, so bili najpogostejši neželeni učinki ekstrapiramidne motnje (28,3 %), zaspanost (27,3 %), glavobol (23,2 %) in navzea (14,1 %). Po 30 tednih zdravljenja je bilo povprečno povečanje telesne mase 2,9 kg, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,98 kg.

Razdražljivost, povezana z avtistično motnjo, pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih, starih od 6 do 17 let, so uporabo aripirazola raziskovali v dveh 8-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih [v enem z uporabo prilagodljivega odmerka (od 2 mg/dan do 15 mg/dan), v drugem pa z uporabo fiksnega odmerka (5 mg/dan, 10 mg/dan ali 15 mg/dan)] in v enem 52-tedenskem odprtem preskušanju. V teh preskušanjih so zdravljenje uvedli v odmerku 2 mg/dan. Odmerek so po enem tednu povečali na 5 mg/dan, nato pa so ga do ciljnega odmerka tedensko povečevali za 5 mg/dan. Več kot 75 % bolnikov je bilo mlajših od 13 let. Pri vrednotenju po podlestvici razdražljivosti na osnovi kontrolnega seznama odklonskega vedenja ("*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*") se je pokazalo, da je aripirazol statistično učinkovitejši od placeba, klinična pomembnost te ugotovitve pa ni bila dokazana. Profil varnosti je vključeval podatke o povečanju telesne mase in spremembah vrednosti prolaktina. Dolgoročna študija varnosti je bila omejena na 52 tednov. Združeni podatki preskušanj kažejo, da je bila pri zdravljenju z aripirazolom pogostnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri deklicah (< 3 ng/ml) 58,7 % (27/46), pri dečkih (< 2 ng/ml) pa 86,6 % (258/298). V s placebom nadzorovanih preskušanjih se je telesna masa pri uporabi placeba v povprečju povečala za 0,4 kg, pri uporabi aripirazola pa za 1,6 kg.

Uporabo aripirazola so raziskovali tudi v s placebom nadzorovanem preskušanju dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja. Po od 13 do 26 tednih stabilizacije na aripirazolu (od 2 mg/dan do 15 mg/dan) so bolniki s stabilnim odzivom nadaljnjih 16 tednov ostali na aripirazolu ali pa prešli na placebo. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani delež ponovitve je po 16 tednih za aripirazol znašal 35 %, za placebo pa 52 %. Razmerje ogroženosti za ponovitev v 16 tednih (aripirazol/placebo) je bilo 0,57 (statistično nepomembna razlika). V stabilizacijski fazi (do 26. tedna) se je telesna masa bolnikov, ki so prejeli aripirazol, v povprečju povečala za 3,2 kg, v drugi (16-tedenski) fazi preskušanja pa se je nadalje povečala, in sicer v povprečju za 2,2 kg, v primerjavi z 0,6 kg pri bolnikih, ki so prejeli placebo. O ekstrapiramidnih simptomih so poročali predvsem med stabilizacijsko fazo, in sicer pri 17 % bolnikov, od tega je 6,5 % predstavljal tremor.

Trzaji, povezani s Tourettovim sindromom, pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2)

Učinkovitost aripirazola je bila raziskana pri pediatrični populaciji s Tourettovim sindromom (aripirazol: n = 99, placebo: n = 44) v 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, zasnovani z zdravljenimi skupinami, ki so prejemale fiksni odmerek glede na telesno maso posameznika v razponu od 5 mg/dan do 20 mg/dan, z začetnim odmerkom 2 mg. Bolniki so bili stari od 7 do 17 let, povprečni izhodiščni rezultat njihovega števila trzajev po skupni oceni resnosti trzajev na lestvici TTS-YYGTSS (angl. Total Tic Severity Score - Yale Global Tic Severity Scale) pa je bil 30. Po jemanju aripirazola je bilo 8. teden vidno izboljšanje s spremembo od izhodiščne vrednosti rezultata TTS-YGTSS za 13,35 točk pri skupini z nizkim odmerkom (5 mg ali 10 mg) in za 16,94 točk pri skupini z visokim odmerkom (10 mg ali 20 mg) v primerjavi z izboljšanjem za 7,09 točk pri skupini, ki je prejela placebo.

Učinkovitost aripirazola pri pediatrični populaciji s Tourettovo motnjo (aripirazol: n = 32, placebo: n = 29) je bila ocenjena tudi s prilagodljivim odmerkom v razponu od 2 mg/dan do 20 mg/dan in začetnim odmerkom 2 mg v 10-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, izvedeni v Južni Koreji. Bolniki so bili stari od 6 do 18 let, njihov povprečni izhodiščni rezultat na lestvici TTS-YGTSS pa je bil 29. Pri skupini, ki je prejela aripirazol, je bilo 10. teden vidno izboljšanje za 14,97 točk po lestvici TTS-YGTSS od izhodiščne vrednosti, v primerjavi z izboljšanjem za 9,62 točke pri skupini, ki je prejela placebo.

Klinična pomembnost rezultatov za učinkovitost v obeh kratkoročnih preskušanjih ni bila dokazana, zaradi magnitude učinka zdravila v primerjavi z velikim učinkom placeba in nejasnega vpliva na

psihosocialno delovanje. Dolgoročni podatki za učinkovitost in varnost aripiprazola pri tej spremenljivi motnji niso na voljo.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ABILIFY za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju shizofrenije in bipolarni afektivni motnje (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Aripiprazol se dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 5 urah po uporabi. Aripiprazol je podvržen minimalni predsistemski presnovi. Absolutna peroralna biološka uporabnost zdravila v tabletah je 87 %. Zelo mastni obroki ne vplivajo na farmakokinetiko aripiprazola.

Porazdelitev

Aripiprazol se obsežno porazdeli po telesu in ima navidezni volumen porazdelitve 4,9 l/kg, kar kaže na izdatno zunajžilno porazdelitev. V terapevtskih koncentracijah je več kot 99 % aripiprazola in dehidroaripiprazola vezanega na beljakovine v serumu, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se izdatno presnavlja v jetih, v prvi vrsti po treh biotransformacijskih poteh: z dehidrogenacijo, hidroksilacijo in N-dealkilacijo. Na podlagi študij *in vitro* so za dehidrogenacijo in hidroksilacijo aripiprazola odgovorni encimi CYP3A4 in CYP2D6, N-dealkilacijo pa katalizira CYP3A4. Aripiprazol je glavna oblika zdravila v sistemskem obtoku. V stanju dinamičnega ravnovesja predstavlja aktivni presnovek dehidroaripiprazol približno 40 % AUC aripiprazola v plazmi.

Izločanje

Pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6, je srednji razpolovni čas izločanja aripiprazola približno 75 ur, pri osebah, ki s CYP2D6 slabo presnavljajo, pa približno 146 ur.

Celotni telesni očistek aripiprazola je 0,7 ml/min/kg in je v prvi vrsti hepatičen.

Po enem samem peroralnem odmerku aripiprazola, označenega s [¹⁴C], se je približno 27 % aplicirane radioaktivnosti izločilo z urinom in približno 60 % v blatu. Manj kot 1 % aripiprazola se je nespremenjenega izločilo v urinu in približno 18 % se ga je nespremenjenega izločilo v blatu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika aripiprazola in dehidroaripiprazola pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, je po korekciji za razliko v telesni masi podobna farmakokinetiki pri odraslih.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starostniki

Farmakokinetika aripiprazola se pri zdravih starejših in mlajših odraslih preiskovancih ne razlikuje. Tudi v populacijski farmakokinetični analizi pri shizofrenih bolnikih niso zaznali učinka starosti.

Spol

Farmakokinetika aripiprazola pri zdravih preiskovancih se ne razlikuje od tiste pri zdravih preiskovankah. Prav tako med spoloma ni bilo opaznih razlik v populacijski farmakokinetični analizi shizofrenih bolnikov.

Kajenje

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih učinkov kajenja na farmakokinetiko aripirazola.

Rasa

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih učinkov rase na farmakokinetiko aripirazola.

Ledvična okvara

Ugotovljeno je, da so farmakokinetične lastnosti aripirazola in dehidroaripirazola pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic podobne kot pri mladih zdravih preiskovancih.

Jetrna okvara

Raziskava z enim samim odmerkom pri preiskovancih z različno stopnjo jetrne ciroze (razredi A, B in C po Child-Pughu) ni pokazala pomembnega jetrne okvare na farmakokinetiko aripirazola in dehidroaripirazola, čeprav je raziskava vključevala samo 3 bolnike z jetrno cirozo razreda C, kar ne zadošča za sklepe o njihovi presnovni zmožnosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksikološko pomembne učinke so opazili samo pri odmerkih ali izpostavljenosti, ki je močno presegla največje odmerke ali izpostavljenost pri človeku; to kaže, da so ti učinki za klinično uporabo le omejenega pomena ali celo nepomembni. Med njimi so bili: od odmerka odvisni adrenokortikalni toksični učinki (kopičenje pigmenta lipofuscina in/ali izguba parenhimskih celic) pri podganah po 104 tednih odmerjanja od 20 mg/kg/dan do 60 mg/kg/dan (od 3- do 10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka) ter zvečana pogostnost adrenokortikalnih karcinomov in kombiniranih adrenokortikalnih adenomov/karcinomov pri podganjih samicah ob odmerjanju 60 mg/kg/dan (10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Največja netumorogena izpostavljenost samic podgan je bila 7-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku.

Dodatna ugotovitev je bila holelitiaza zaradi precipitacije sulfatnih konjugatov hidroksipresnovkov aripirazola v žolču opic po ponavljajočem odmerjanju od 25 mg/kg/dan do 125 mg/kg/dan (1- do 3-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku ali 16- do 81-kratni največji priporočen odmerek za človeka glede na mg/m²). Koncentracija sulfatnih konjugatov hidroksiaripirazola v človeškem žolču v 39-tedenski študiji ob največjem priporočenem odmerku pa je bila 30 mg na dan le 6 % koncentracije v žolču pri opicah ter je bila bistveno pod mejo (6 %) njihove topnosti *in vitro*.

Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki pri mladih podganah in psih je bil profil toksičnosti aripirazola primerljiv s profilom toksičnosti pri odraslih živalih. Nevrotoksičnih učinkov ali neželenih učinkov na razvoj niso opazili.

Na podlagi celotnega spektra standardnih preskusov genotoksičnosti je bilo ocenjeno, da aripirazol ni genotoksičen. Aripirazol v raziskavah reprodukcijskih toksičnih učinkov ni prizadel plodnosti. Razvojne toksične učinke, vključno z od odmerka odvisno zapozneno fetalno osifikacijo in možnimi teratogenimi učinki, so pri podganah opazili v odmerkih, ki so povzročili subterapevtsko izpostavljenost (na podlagi AUC), in pri kuncih v odmerkih, ki so povzročili izpostavljenost 3- in 11-kratne srednje AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku. Učinki, toksični za mater, so se pojavili pri odmerkih, podobnih tistim, ki so izzvali razvojne toksične učinke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kalcijev silikat
premreženi natrijev karmelozat
krospovidon
silicijev dioksid
ksilitol
mikrokristalna celuloza
aspartam (E 951)
kalijev acesulfamat
aroma vanilije (vsebuje vanilin, etilvanilin in laktozo)
vinska kislina
magnezijev stearat

Obloga tablete

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete
rdeči železov oksid (E 172)

ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete
rumeni železov oksid (E 172)

ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijski perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki v škatlah po 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1 tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 orodisperzibilna tableta)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 orodisperzibilna tableta)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 orodisperzibilna tableta)

ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 orodisperzibilna tableta)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 orodisperzibilna tableta)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 orodisperzibilna tableta)

ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 orodisperzibilna tableta)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 orodisperzibilna tableta)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 orodisperzibilna tableta)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. junij 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 4. junij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 1 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 1 mg aripiprazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom (na ml):

200 mg fruktoze, 400 mg saharoze, 1,8 mg metilparahidroksibenzoata (E218), 0,2 mg propilparahidroksibenzoata (E216)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do svetlorumena tekoča raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ABILIFY je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več.

Zdravilo ABILIFY je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I in za preprečevanje novih maničnih epizod pri odraslih bolnikih, ki so doživljali pretežno manične epizode, ki so bile odzivne na zdravljenje z aripiprazolom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo ABILIFY je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več. Zdravljenje sme trajati do največ 12 tednov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Shizofrenija: priporočeni začetni odmerek zdravila ABILIFY je 10 mg/dan ali 15 mg/dan (tj. 10 ml ali 15 ml raztopine/dan), vzdrževalni odmerek pa 15 mg/dan, uporabljen enkrat na dan ne glede na obroke. Zdravilo ABILIFY je učinkovito v razponu odmerkov od 10 mg/dan do 30 mg/dan (tj. od 10 ml do 30 ml raztopine/dan). Ni dokazano, da bi bili dnevni odmerki nad 15 mg učinkovitejši, čeprav lahko posameznim bolnikom koristi večji odmerek. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg.

Manične epizode pri bipolarni motnji I: priporočeni začetni odmerek zdravila ABILIFY je 15 mg enkrat na dan (to je 15 ml raztopine/dan) ne glede na obroke hrane, in sicer kot samostojno zdravilo ali v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Nekaterim bolnikom lahko koristi večji odmerek. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg.

Preprečevanje ponovitev maničnih epizod pri bipolarni motnji I: za preprečevanje ponovitev maničnih epizod pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom samostojno ali v sklopu kombiniranega

zdravljenja, zdravljenje nadaljujte z enakim odmerkom. O prilagoditvi dnevnega odmerka, vključno z zmanjšanjem odmerka, je treba presoditi na osnovi kliničnega stanja.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih, starih 15 let in več: priporočeni odmerek zdravila ABILIFY je 10 mg enkrat na dan ne glede na obroke hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba zdravila ABILIFY v obliki peroralne raztopine 1 mg/ml), ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato pa odmerek povečati do 5 mg, ki ga bolnik jemlje dodatna 2 dni, dokler ni dosežen priporočeni dnevni odmerek 10 mg. Odmerek je mogoče po potrebi nadalje povečevati v korakih po 5 mg, ne sme pa preseči največjega dnevnega odmerka 30 mg (glejte poglavje 5.1). Zdravilo ABILIFY je učinkovito v razponu odmerkov od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Pri odmerkih, višjih od 10 mg/dan, večje učinkovitosti niso dokazali, čeprav lahko posameznemu bolniku koristi tudi zdravljenje z večjim odmerkom. Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila ABILIFY pri bolnikih s shizofrenijo, mlajših od 15 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več: priporočeni odmerek zdravila ABILIFY je 10 mg enkrat na dan ne glede na obrok hrane. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 2 mg (uporaba zdravila ABILIFY v obliki peroralne raztopine 1 mg/ml), ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato pa odmerek povečati do 5 mg, ki ga bolnik jemlje dodatna 2 dni, dokler ni dosežen priporočeni dnevni odmerek 10 mg. Zdravljenje mora trajati najkrajši čas, ki je potreben za obvladanje simptomov in ne sme trajati več kot 12 tednov. Pri odmerkih, večjih od dnevnega odmerka 10 mg, večje učinkovitosti niso dokazali, so pa pri dnevnem odmerku 30 mg bistveno pogostejši pomembni neželeni učinki, vključno z ekstrapiramidnimi simptomi, somnolenco, utrujenostjo in povečanjem telesne mase (glejte poglavje 4.8). Odmerke, večje od 10 mg/dan, je zato treba uporabiti le v izjemnih primerih in ob skrbnem kliničnem nadzoru (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Pri mlajših bolnikih je tveganje za pojav neželenih učinkov aripiprazola večje. Zato uporaba zdravila ABILIFY pri bolnikih, mlajših od 13 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Razdražljivost, povezana z avtistično motnjo: varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Trzaji, povezani s Tourettovim sindromom: varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Posebne populacije

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila. Pri teh bolnikih mora biti odmerjanje previdno. Največji dnevni odmerek 30 mg je treba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Starejši bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY nista ugotovljeni pri zdravljenju shizofrenije ali maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri bolnikih, starih 65 let in starejših. Če klinični dejavniki to omogočajo, je treba zaradi večje občutljivosti te skupine razmisliti o manjšem začetnem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Spol

Pri bolnicah v primerjavi z bolniki odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Kajenje

Glede na presnovno pot aripiprazola odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).

Prilagoditev odmerka zaradi medsebojnega delovanja

Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ali CYP2D6 z aripiprazolom je treba odmerek aripiprazola zmanjšati. Če je zaviralec CYP3A4 ali CYP2D6 v kombiniranem zdravljenju ukinjen, je treba odmerek aripiprazola nato zvečati (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 z aripiprazolom je treba odmerek aripiprazola zvečati. Če je induktor CYP3A4 v kombiniranem zdravljenju ukinjen, je treba odmerek aripiprazola nato zmanjšati na priporočeni odmerek (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo ABILIFY je namenjeno za peroralno uporabo.

Orodisperzibilne tablete ali peroralna raztopina se lahko uporabijo kot alternativa tabletam ABILIFY pri bolnikih, ki tablete ABILIFY težko pogoltnejo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas skrbno spremljati.

Samomorilne misli

S psihozami in razpoloženskimi motnjami je povezan tudi pojav samomorilnega vedenja. V nekaterih primerih so o njegovem pojavu poročali zgodaj po uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja, tudi pri zdravljenju z aripiprazolom (glejte poglavje 4.8). Med antipsihotičnim zdravljenjem je treba bolnike z visokim tveganjem skrbno spremljati.

Srčno-žilne bolezni

Aripiprazol je treba pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (anamnezo miokardnega infarkta ali ishemično boleznijo srca, srčnim popuščanjem ali motnjami prevajanja), cerebrovaskularno boleznijo ali stanji, ki ustvarjajo nagnjenost k hipotenziji (dehidracija, hipovolemija in zdravljenje z antihipertenzivi) ali hipertenziji, vključno s pospešeno in maligno hipertenzijo uporabljati previdno. Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Ker imajo bolniki, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, je treba pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem z aripiprazolom prepoznati vse možne dejavnike tveganja za VTE in ustrezno preventivno ukrepati.

Podaljšanje intervala QT

Incidenca podaljšanja intervala QT je bila v kliničnih preskušanjih aripiprazola primerljiva s placebom. Aripiprazol je treba pri bolnikih z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

Tardivna diskinezija

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala eno leto ali manj, so med zdravljenjem z aripiprazolom občasno poročali o diskineziji, ki se je pojavila med zdravljenjem. Če se pri bolniku, ki prejema aripiprazol, pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Takšni simptomi se lahko začasno poslabšajo ali se pojavijo celo po

prekinitvi zdravljenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih študijah aripiprazola pri pediatričnih bolnikih so opazili pojav akatizije in parkinsonizma. Če se pri bolniku, ki jemlje aripiprazol, pojavijo znaki drugih ekstrapiramidnih simptomov, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in o skrbnem kliničnem spremljanju bolnika.

Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

MNS je potencialno usoden skupek simptomov, povezan z antipsihotiki. V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z aripiprazolom poročali o redkih primerih MNS. Klinični znaki MNS so hiperpireksija, mišična rigidnost, spremenjeno duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (nereden srčni utrip ali krvni tlak, tahikardija, čezmerno znojenje in motnje srčnega ritma). Med dodatnimi znaki so lahko zvišana kreatin-fosfokinaza, mioglobulinurija (rabdomioliza) in akutna odpoved ledvic. Opisana sta tudi zvišanje kreatin-fosfokinaze in rabdomioliza, ki nista nujno povezana z MNS. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi MNS ali ima nepojasnjeno zvišano telesno temperaturo brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba ukiniti vse antipsihotike, vključno z aripiprazolom.

Konvulzije

V kliničnih preskušanjih so poročali o občasnih primerih konvulzij med zdravljenjem z aripiprazolom. Aripiprazol je zato treba pri bolnikih, ki imajo anamnezo konvulzivnih motenj ali bolezni, povezane s konvulzivnimi napadi, uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Večja umrljivost

V treh s placebom nadzorovanih preskušanjih (n = 938, povprečna starost: 82,4 leta, razpon: od 56 do 99 let) aripiprazola pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z Alzheimerjevo boleznijo, je bilo tveganje smrti večje pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Delež smrti je bil v skupini z aripiprazolom 3,5 % in v skupini s placebom 1,7 %. Čeprav so se vzroki smrti razlikovali, je bila večina vzrokov srčno-žilnih (npr. srčno popuščanje, nenadna smrt) ali infekcijskih (npr. pljučnica) (glejte poglavje 4.8).

Cerebrovaskularni neželeni učinki

V istih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih neželenih učinkih (npr. možganski kapi, prehodnem ishemičnem napadu), vključno s smrtnimi primeri (povprečna starost bolnikov: 84 let, razpon: od 78 do 88 let). V celoti so v teh preskušanjih cerebrovaskularne neželene učinke zabeležili pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Razlika ni bila statistično pomembna. Toda v enem od teh preskušanj (preskušanje s fiksnim odmerkom) je pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, za cerebrovaskularne neželene učinke obstajala pomembna povezanost odmerka in odziva (glejte poglavje 4.8).

Aripiprazol ni indiciran za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Pri bolnikih, zdravljenih z atipičnimi antipsihotiki, vključno z aripiprazolom, so poročali o hiperglikemiji. V nekaterih primerih je ta bila skrajna in povezana s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo ali smrtjo. Med dejavniki tveganja, ki lahko povečajo bolnikovo nagnjenost k hudim zapletom, sta debelost in družinska anamneza diabetesa. V kliničnih preskušanjih aripiprazola v primerjavi s placebom niso ugotovili pomembnih razlik v incidenci hiperglikemičnih neželenih učinkov (vključno s sladkorno boleznijo) ali nenormalnih laboratorijskih vrednosti glukoze v krvi. Ni natančnih ocen tveganja za hiperglikemične neželene učinke med prejemniki aripiprazola in drugih atipičnih antipsihotikov, ki bi omogočale neposredno primerjavo. Bolnike, ki prejema kateri koli antipsihotik,

vključno z aripiprazolom, je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti); bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja zanj pa je treba redno nadzirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivost

Tudi pri aripiprazolu se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije v obliki simptomov alergije (glejte poglavje 4.8).

Povečanje telesne mase

Pri bolnikih s shizofrenijo in bipolarno manijo je povečanje telesne mase pogosto, in sicer zaradi komorbidnih stanj, uporabe antipsihotikov, za katere je znano, da povzročajo povečanje mase, in zaradi neurejenega življenjskega sloga. Povečanje telesne mase lahko povzroči hude zaplete. V obdobju po začetku trženja aripiprazola so pri bolnikih, ki so jim ga predpisali, poročali o povečanju telesne mase. Če se pojavi, se ponavadi pojavi pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja, npr. anamnezo diabetesa, motnjami ščitnice ali adenomom hipofize. V kliničnih preskušanjih niso ugotovili, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno povečanje telesne mase pri odraslih (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih pri mladostnikih z bipolarno manijo so po 4 tednih dokazali, da je zdravljenje z aripiprazolom povezano s povečanjem telesne mase. Pri mladostnikih z bipolarno manijo je treba meriti povečanje telesne mase. Če je povečanje telesne mase klinično pomembno, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.8).

Disfagija

Z uporabo antipsihotikov, tudi z aripiprazolom, so bile povezane motnje motilitete požiralnika in aspiracija. Pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico je treba aripiprazol uporabljati previdno.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih se lahko poveča impulzivnost, zlasti želja po igrah na srečo, med jemanjem aripiprazola pa teh niso več zmožni nadzorovati. Drugi impulzi, o katerih poročajo, so: povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenašanje in drugo impulzivno in kompulzivno vedenje. Pomembno je, da zdravniki, ki zdravilo predpišejo, bolnike ali njihove skrbnike posebej vprašajo, ali se je pri njih med zdravljenjem z aripiprazolom pojavila povečana želja po hazardiranju, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenašanje ali drugi impulzi. Upoštevati je treba, da je lahko motnja nadzora impulzov povezana z osnovno boleznijo, vendar so v nekaterih primerih poročali, da so impulzi po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila izzveneli. Neprepoznane motnje nadzora impulzov lahko privedejo do škode za bolnika ali druge osebe. Če se med zdravljenjem z aripiprazolom pri bolniku pojavijo taki impulzi, razmislite o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila (glejte poglavje 4.8).

Fruktoza

Peroralna raztopina vsebuje fruktozo. Fruktoza lahko poškoduje zobe. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila.

Saharoza

Peroralna raztopina vsebuje saharozo. Saharoza lahko škoduje zobem. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Parahidroksibenzoat

Peroralna raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat. Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Natrij

Peroralna raztopina vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Bolniki s sočasno motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - *Attention deficit hyperactivity disorder*)

Kljub pogosti sočasni obolevnosti za bipolarno motnjo I in motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo je na voljo zelo malo podatkov o sočasni uporabi aripiprazola in stimulansov. Ob sočasni uporabi teh zdravil je zato potrebna izjemna previdnost.

Padci

Aripiprazol lahko povzroči somnolenco, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnost, ki lahko privedejo do padcev. Pri zdravljenju bolnikov z večjim tveganjem je potrebna previdnost, zato je treba razmisliti o nižjem začetnem odmerku (npr. pri starejših ali oslabeledih bolnikih; glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aripiprazol deluje antagonistično na adrenergične receptorje α_1 , zato lahko stopnjuje učinek nekaterih antihipertenzivnih zdravil.

Zaradi primarnih učinkov aripiprazola na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi aripiprazola v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in imajo podobne neželene učinke, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi aripiprazola z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali povzročajo neravnovesje elektrolitov, je potrebna previdnost.

Možnost vpliva drugih zdravil na aripiprazol

Zaviralec izločanja želodčne kisline, antagonist H_2 famotidin, zmanjša hitrost absorpcije aripiprazola, vendar ta učinek ne velja za klinično pomembnega. Aripiprazol se presnavlja po več poteh, ki vključujejo encime CYP2D6 in CYP3A4, ne pa encimov CYP1A. Zato odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati.

Kinidin in drugi močni zaviralci CYP2D6

V kliničnem preskušanju pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP2D6 (kinidin) zvečal AUC aripiprazola za 107 %, C_{max} pa se ni spremenila. AUC aktivnega presnovka dehidroaripiprazola se je zmanjšala za 32 %, njegova C_{max} pa za 47 %. Če se aripiprazol uporablja sočasno s kinidinom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin in paroksetin, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zmanjšati.

Ketokonazol in drugi močni zaviralci CYP3A4

V kliničnem preskušanju pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP3A4 (ketokonazol) zvečal AUC aripiprazola za 63 % in C_{max} za 37 %. AUC dehidroaripiprazola se je zvečala za 77 %, njegova C_{max} pa za 43 %. Pri osebah, ki slabo presnavljajo s CYP2D6, lahko sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 povzroči večjo koncentracijo aripiprazola v plazmi kot pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6. Pri odločanju o sočasni uporabi ketokonazola ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 z aripiprazolom morajo biti možne koristi za bolnika večje od možnih tveganj. Če se ketokonazol uporabi sočasno z aripiprazolom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP3A4, npr. itrakonazol in zaviralci proteaz HIV, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zmanjšati.

(glejte poglavje 4.2). Po prenehanju zdravljenja z zaviralcem CYP2D6 ali CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zvečati na raven, kakršna je bila pred uvedbo sočasne terapije. Med sočasno uporabo aripiprazola in šibkih zaviralcev CYP3A4 (npr. diltiazema) ali CYP2D6 (npr. escitaloprama) je mogoče pričakovati zmerno zvišanje plazemske koncentracije aripiprazola.

Karbamazepin in drugi močni induktorji CYP3A4

Po sočasni uporabi karbamazepina, močnega induktorja CYP3A4, in peroralnega aripiprazola pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo je bila geometrična sredina C_{max} za 68 % nižja, AUC pa za 73 % nižja kot po uporabi samega aripiprazola (30 mg). Podobno je bila po sočasni uporabi karbamazepina geometrična sredina C_{max} dehidroaripiprazola za 69 % nižja, njegova AUC pa za 71 % nižja kot po zdravljenju samo z aripiprazolom. Med sočasno uporabo aripiprazola s karbamazepinom je treba odmere aripiprazola podvojiti. Pri sočasni uporabi aripiprazola in drugih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin in šentjanževka) je mogoče pričakovati, da imajo drugi podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zvečati. Po prenehanju uporabe močnih induktorjev CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zmanjšati na priporočeni odmerk.

Valproat in litij

Med sočasno uporabo aripiprazola z litijem ali valproatom se koncentracija aripiprazola ni klinično pomembno spremenila, zato prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi aripiprazola z litijem ali valproatom ni potrebna.

Možnost vpliva aripiprazola na druga zdravila

V kliničnih študijah odmerki od 10 mg do 30 mg aripiprazola na dan niso pomembno vplivali na presnovo substratov CYP2D6 (razmerje deksstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ali CYP3A4 (deksstrometorfan). Poleg tega aripiprazol in dehidroaripiprazol *in vitro* nista pokazala potenciala za spreminjanje presnove s CYP1A2. Zato ni verjetno, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno medsebojno delovanje prek teh encimov.

Pri sočasni uporabi aripiprazol z valproatom, litijem ali lamotriginom, se koncentracije valproata, litija ali lamotrigina niso klinično pomembneje spremenile.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, so poročali o primerih serotoninskega sindroma. Znaki in simptomi serotoninskega sindroma se lahko pojavijo še posebej pri sočasni uporabi z drugimi serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina/selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina ali z zdravili, ki zvišujejo koncentracijo aripiprazola (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih preskušanj aripiprazola pri nosečnicah ni. Poročali so o prirojenih anomalijah, vendar pa vzročne povezave z aripiprazolom niso dokazali. Študije na živalih niso mogle izključiti možnosti toksičnih učinkov na razvoj (glejte poglavje 5.3). Bolnicam je treba naročiti, da obvestijo zdravnika, če med zdravljenjem z aripiprazolom zanosijo ali nameravajo zanositi. Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti pri človeku in zaradi pomislekov, ki jih porajajo študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih, se tega zdravila pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist očitno upravičuje nad možnim tveganjem za plod.

Pri novorojencih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z aripiprazolom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertenziji, hipotenziji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojence skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/presnovki se izločajo v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z aripiprazolom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale vpliva aripiprazola na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aripiprazol ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi morebitnih učinkov na živčni sistem in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa, zamegljen vid in diplopija (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Akatizija in navzea sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih preskušanjih. Oba sta se pojavila pri več kot 3 % bolnikov, ki so se zdravili s peroralnim aripiprazolom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedene pojavnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z aripiprazolom. Preglednica temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in/ali med uporabo v obdobju trženja.

Vsi neželeni učinki zdravila so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med uporabo v obdobju trženja, ni mogoče določiti, saj je pridobljena iz spontanega poročila. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot »neznana pogostnost«.

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija nevtropenija trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija (npr. anafilaksijska reakcija, angioedem, vključno z oteklino jezika, edem jezika, edem obraza, alergijsko srbenje ali urtikarija)
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija znižana raven prolaktina v krvi	diabetična hiperosmolarna koma diabetična ketoacidoza
Presnovne in prehranske motnje	sladkorna bolezen	hiperglikemija	hiponatriemija anoreksija

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Psihiatrične motnje	nespečnost anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	poskus samomora, samomorilne misli in samomor (glejte poglavje 4.4) patološko hazardiranje motnja nadzora impulzov kompulzivno prenajedanje kompulzivno nakupovanje poriomanija agresija agitacija živčnost
Bolezni živčevja	akatzija ekstrapiramidne motnje tremor glavobol sedacija somnia omotica	tardivna diskinezija distonija sindrom nemirnih nog	nevroleptični maligni sindrom generalizirana konvulzija serotoninski sindrom motnje govora
Očesne bolezni	zamegljen vid	diplopija fotofobija	okulogirna kriza
Srčne bolezni		tahikardija	nenadna nepojasnjena smrt torsades de pointes ventrikularna aritmija zastoj srca bradikardija
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) hipertenzija sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kolcanje	aspiracijska pljučnica laringospazem orofaringealni spazem
Bolezni prebavil	zaprtost dispepsija navzea čezmerno izločanje slin bruhanje		pankreatitis disfagija driska nelagodje v trebuhu nelagodje v želodcu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved jeter hepatitis zlatenica
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj fotosenzibilnostna reakcija alopecija hiperhidroza reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza mialgija togost

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni sečil			urinska inkontinenca retencija urina
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			sindrom odtegnitve zdravila pri novorojencu (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	izčrpanost		motnje uravnavanja telesne temperature (npr. hipotermija, pireksija) bolečine v prsih periferni edemi
Preiskave			zmanjšanje telesne mase povečanje telesne mase zvišana vrednost alanin-aminotransferaze zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze zvišana vrednost gama glutamil-transferaze zvišana vrednost alkalne fosfataze podaljšanje intervala QT zvišana vrednost glukoze v krvi zvišana vrednost glikoziliranega hemoglobina nihanje vrednosti glukoze v krvi zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze

Opis izbranih neželenih učinkov

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: v dolgoročnem 52-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila celotna pojavnost EPS (vključno s parkinsonizmom, akatizijo, distonijo in diskinezijo) manjša (25,8 %) pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, kot pri tistih, ki so prejeli haloperidol (57,3 %). V dolgoročnem 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju je bila incidenca EPS 19 % pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom in 13,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V drugem dolgoročnem 26-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila pojavnost EPS 14,8 % pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom in 15,1 % pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom.

Manične epizode pri bipolarni motnji I: v 12-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila pojavnost EPS 23,5 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, pri bolnikih, ki so se zdravili s haloperidolom, pa 53,3 %. V drugem 12-tedenskem preskušanju je bila pojavnost EPS 26,6 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom pri bolnikih, ki so se zdravili z litijem, pa 17,6 %. V dolgotrajni 26-tedenski vzdrževalni fazi s placebom nadzorovanega preskušanja je bila pojavnost EPS 18,2 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 15,7 %.

Akatizija

V s placebom nadzorovanih preskušanjih je bila pojavnost akatizije pri bolnikih z bipolarno motnjo pri uporabi aripiprazola 12,1 %, pri uporabi placeba pa 3,2 %. Pri bolnikih s shizofrenijo je bila pojavnost

akatizije pri uporabi aripiprazola 6,2 %, pri uporabi placeba pa 3,0 %.

Distonija

Učinek zdravil iz te skupine ("Class Effect"): v prvih nekaj dneh zdravljenja se lahko pri dovzetnih posameznikih pojavijo simptomi distonije, dolgotrajno nenormalno krčenje mišičnih skupin. Distonični simptomi vključujejo: spazem vratnih mišic, ki lahko povzroči stiskanje žrela, težave pri požiranju, težave pri dihanju in/ali protruzijo jezika. Ti simptomi se sicer lahko pojavijo že pri majhnih odmerkih, vendar pa njihova pogostnost in resnost naraščata z jakostjo in uporabo večjih odmerkov antipsihotikov prve generacije. O večjem tveganju za pojav akutne distonije so poročali pri bolnikih moškega spola in bolnikih mlajših starostnih skupin.

Prolaktin

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja so pri aripiprazolu za odobrene indikacije opazili povečanje in zmanjšanje serumskega prolaktina v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (poglavje 5.1).

Laboratorijski parametri

Primerjava deležev bolnikov s klinično pomembnimi spremembami vrednosti rutinskih laboratorijskih parametrov in vrednosti lipidov (glejte poglavje 5.1) ni pokazala medicinsko pomembnih razlik med aripiprazolom in placebom. Zvišanje CPK (kreatin-fosfokinaze), ki je praviloma prehodno in asimptomatsko, so opazili pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih, starih 15 let in več

V kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 302 mladostnika (od 13 do 17 let) s shizofrenijo, so bili neželeni učinki po pogostnosti in vrsti podobni kot pri odraslih, z izjemo naslednjih neželenih učinkov, ki so bili pri mladostnikih, ki so prejeli aripiprazol, pogostejši kot pri odraslih, ki so prejeli aripiprazol (in pogostejši kot pri placebu): Somnolenca/sedacija in ekstrapiramidne motnje so bili zelo pogosti ($\geq 1/10$), suha usta, povečan apetit in ortostatska hipotenzija pa pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$) neželeni učinki. V 26-tedenskem, odprtem, podaljšanem preskušanju je bil varnostni profil podoben tistemu v kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem preskušanju.

Varnostni profil v dolgotrajnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju je bil prav tako podoben, razen pri naslednjih učinkih, o katerih so poročali pogosteje pri pediatričnih bolnikih, ki so jemali placebo: pogosto so navajali zmanjšanje telesne mase, zvišano vrednost inzulina v krvi, aritmijo in levkopenijo ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

V populaciji mladostnikov s shizofrenijo (od 13 do 17 let), ki so se zdravili do 2 leti, je bila pogostnost nizke ravni prolaktina v serumu pri dekletih (< 3 ng/ml) 29,5 % in pri fantih (< 2 ng/ml) 48,3 %. Pri populaciji mladostnikov (starosti od 13 do 17 let) s shizofrenijo, ki so največ 72 mesecev izpostavljeni aripiprazolu od 5 mg do 30 mg, je bila pojavnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri dekletih (< 3 ng/ml) 25,6 % in pri fantih (< 2 ng/ml) 45,0 %.

Pri dveh dolgotrajnih preskušanjih pri mladostnikih s shizofrenijo in bipolarno motnjo (starosti od 13 do 17 let), ki so se zdravili z aripiprazolom, je bila pojavnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri dekletih 37,0 % (< 3 ng/ml) in pri fantih (< 2 ng/ml) 59,4 %.

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več

Pri mladostnikih s bipolarno motnjo I so bili neželeni učinki po pogostnosti in vrsti podobni kot pri odraslih, z izjemo naslednjih: somnolence (23,0 %), ekstrapiramidnih motenj (18,4 %), akatizije (16,0 %) in utrujenosti (11,8 %), ki so bili zelo pogosti ($\geq 1/10$), ter bolečine v zgornjem delu trebuha, hitrejšega srčnega utripa, povečanja telesne mase, povečanega apetita, trzanja mišic in diskinezije, ki so bili pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Naslednji neželeni učinki so bili verjetno povezani z velikostjo odmerka: ekstrapiramidne motnje (pri uporabi 10-mg odmerka je bila pojavnost 9,1 %, pri uporabi 30-mg odmerka 28,8 %, pri uporabi placeba pa 1,7 %) in akatizija (pri uporabi 10 mg odmerka je bila pojavnost 12,1 %; pri uporabi 30 mg

odmerka 20,3 %; pri uporabi placeba pa 1,7 %).

Povprečne spremembe telesne mase pri mladostnikih z bipolarno motnjo I so po 12 tednih uporabe aripiprazola znašale 2,4 kg in po 30 tednih 5,8 kg. Pri uporabi placeba so bile povprečne spremembe telesne mase po 12 tednih 0,2 kg in po 30 tednih 2,3 kg.

Pri pediatrični populaciji so o somnolenci in utrujenosti poročali pogosteje pri bolnikih z bipolarno motnjo, kot pri bolnikih s shizofrenijo.

V pediatrični populaciji z bipolarno motnjo (od 10 do 17 let), ki so se zdravili do 30 tednov, je bila pojavnost nizke ravni prolaktina v serumu pri dekletih (< 3 ng/ml) 28,0 %, pri fantih (< 2 ng/ml) pa 53,3 %.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih, ki se zdravijo z aripiprazolom, se lahko pojavi patološko hazardiranje, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje in kompulzivno prenašanje (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

V kliničnih preskušanjih in pri izkušnjah v obdobju trženja so prepoznali naključno ali namerno preveliko odmerjanje samega aripiprazola pri odraslih bolnikih z ocenjenimi odmerki do 1.260 mg brez smrtnih primerov. Med opaženimi znaki in simptomi, ki so verjetno medicinsko pomembni, so letargija, zvišan krvni tlak, somnolenca, tahikardija, navzea, bruhanje in driska. Opisani so tudi primeri naključnega prevelikega odmerjanja samega aripiprazola (do 195 mg) pri otrocih, brez smrtnih primerov. Morebitni medicinsko resni znaki in simptomi so bili somnolenca, prehodna izguba zavesti in ekstrapiramidni simptomi.

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

Pri ukrepanju v primeru prevelikega odmerjanja se je treba osredotočiti na podporno zdravljenje, vzdrževanje ustreznega stanja dihal, oksigenacijo in ventilacijo ter obvladovanje simptomov. Upoštevati je treba možnost, da je stanje povzročilo več zdravil. Zato je treba takoj uvesti srčno-žilni nadzor, ki mora vključevati neprekinjeno elektrokardiografsko spremljanje za odkritje morebitnih motenj srčnega ritma. Po vsakem potrjenem prevelikem odmerjanju ali sumu na preveliko odmerjanje aripiprazola je potreben skrben zdravniški nadzor in spremljanje, dokler si bolnik ne opomore.

Aktivno oglje (50 g), uporabljeno eno uro po aripiprazolu, je zmanjšalo C_{max} aripiprazola za približno 41 % in AUC za približno 51 %, kar kaže, da je to verjetno učinkovito pri zdravljenju prevelikega odmerjanja.

Hemodializa

O učinku hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja aripiprazola ni podatkov, vendar je malo verjetno, da bi koristila, ker je aripiprazol izrazito vezan na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX12

Mehanizem delovanja

Učinkovitost aripiprazola pri shizofreniji in bipolarni motnji I je domnevno posledica kombinacije delnega agonizma na dopaminskih receptorjih D₂ in serotoninskih receptorjih 5-HT_{1A} ter antagonizma na serotoninskih receptorjih 5-HT_{2A}. V živalskih modelih dopaminergične hiperaktivnosti je aripiprazol deloval antagonistično, v živalskih modelih dopaminergične hipoaktivnosti pa agonistično. *In vitro* je imel aripiprazol veliko vezavno afiniteto za dopaminske receptorje D₂ in D₃ in za serotoninske receptorje 5-HT_{1A} in 5-HT_{2A} ter zmerno afiniteto za dopaminske receptorje D₄, serotoninske receptorje 5-HT_{2C} in 5-HT₇, adrenergične receptorje alfa-1 in histaminske receptorje H₁. Aripiprazol je imel tudi zmerno vezavno afiniteto za mesta ponovnega privzema serotonina in nobene opazne afinitete za muskarinske receptorje. Nekaterе druge klinične učinke aripiprazola lahko razloži mesebojni vpliv z drugimi receptorji, razen dopaminskih in serotoninskih podvrst.

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da je 2-tedenska uporaba odmerkov od 0,5 mg do 30 mg aripiprazola enkrat na dan pri zdravih preiskovancih povzročila od odmerka odvisno zmanjšanje vezave ¹¹C-rakloprida, liganda receptorjev D₂/D₃, v kavdatnem jedru in putamnu.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli

Shizofrenija

V treh kratkotrajnih (4- do 6-tedenskih) s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 1.228 shizofrenih odraslih bolnikih, ki so imeli pozitivne ali negativne simptome, je aripiprazol dosegel statistično pomembno večje izboljšanje psihotičnih simptomov kot placebo.

Aripiprazol učinkovito vzdržuje klinično izboljšanje med nadaljevalnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih, pri katerih se pokaže začetni odziv na zdravljenje. V preskušanju, nadzorovanem s haloperidolom, je bil delež odzivnih bolnikov, pri katerih se je odziv na zdravilo ohranil po 52 tednih, v obeh skupinah podoben (aripiprazol 77 % in haloperidol 73 %). Skupni delež dokončanja je bil pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, pomembno večji (43 %), kot pri tistih, ki so dobivali haloperidol (30 %). Dejanske ocene po ocenjevalnih lestvicah (vključno s PANSS in lestvico *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* [MADRS]), ki so predstavljale sekundarne opazovane dogodke, so pokazale pomembno izboljšanje v primerjavi s haloperidolom.

V 26-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju stabiliziranih odraslih bolnikov s kronično shizofrenijo je bilo zmanjšanje deleža recidivov pri aripiprazolu pomembno večje: v skupini, ki je prejela aripiprazol, jih je bilo 34 %, v tisti, ki je dobivala placebo, pa 57 %.

Zvečanje telesne mase

Klinična preskušanja niso pokazala, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno zvečanje telesne mase. Izvedena je bila 26-tedenska z olanzapinom kontrolirana, dvojno slepa multinacionalna študija shizofrenije s 314 odraslimi bolniki; primarni opazovani dogodek je bil zvečanje telesne mase. V tej študiji je bilo zvečanje telesne mase vsaj 7 % nad izhodiščno vrednostjo (tj. za vsaj 5,6 kg pri povprečni izhodiščni masi ~ 80,5 kg) pomembno redkejše pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, (n = 18 ali 13 % ocenljivih bolnikov) kot pri tistih, ki so prejeli olanzapin (n = 45 ali 33 % ocenljivih bolnikov).

Vrednosti lipidov

Združena analiza vrednosti lipidov v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih ni pokazala, da bi aripiprazol klinično pomembno spremenil vrednosti skupnega holesterola, trigliceridov, lipoproteinov velike gostote (HDL) in lipoproteinov majhne gostote (LDL).

Prolaktin

V vseh preskušanjih in pri vseh odmerkih aripiprazola so ocenili ravni prolaktina ($n = 28.242$). Pojavnost hiperprolaktinemije ali zvišane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom (0,3 %), je bila podobna tisti pri skupini s placebom (0,2 %). Mediana časa do pojava je bila za bolnike, ki so prejeli aripiprazol, 42 dni, mediana trajanja pa 34 dni.

Pojavnost hipoprolaktinemije ali znižane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom, je bila 0,4 % v primerjavi s skupino s placebom (0,02 %). Mediana časa do pojava je bila 30 dni za bolnike, ki so prejeli aripiprazol mediana trajanja pa 194 dni.

Manične epizode pri bipolarni motnji I

V dveh 3-tedenskih s placebom nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja s fleksibilnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I se je po 3 tednih pokazalo, da je aripiprazol pri zmanjšanju maničnih simptomov učinkovitejši od placeba. V ta preskušanja so bili vključeni bolniki s psihotičnimi simptomi ali brez njih in s hitrim cikličnim potekom ali brez njega.

V enem 3-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju samostojnega zdravljenja s fiksnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I aripiprazol ni bil učinkovitejši od placeba.

V dveh 12-tedenskih s placebom in učinkovino nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja pri bolnikih z manično ali mešano epizodo pri bipolarni motnji I s psihotičnimi simptomi ali brez njih se je po 3 tednih pokazalo, da je aripiprazol učinkovitejši od placeba. Po 12 tednih je bilo vzdrževanje učinka podobno kot pri litiju ali haloperidolu. V 12. tednu je bil delež bolnikov s simptomatsko remisijo manjše pri uporabi aripiprazola podoben kot pri uporabi litija ali haloperidola.

V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I s psihotičnimi simptomi ali brez njih, ki so bili po 2 tednih pri terapevtskih koncentracijah v serumu deloma neodzivni na samostojno zdravljenje z litijem ali valproatom, se je po uvedbi aripiprazola kot dodatnega zdravila povečala učinkovitost pri zmanjšanju maničnih simptomov v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z litijem ali valproatom.

V 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki mu je sledil 74-tedenski podaljšek, je bil pri bolnikih z manijo, pri katerih je bila z aripiprazolom med stabilizacijsko fazo pred randomizacijo dosežena remisija, aripiprazol učinkovitejši od placeba pri preprečevanju ponovitve bipolarnе motnje, predvsem pri preprečevanju ponovnega pojava manije, pri preprečevanju ponovnega pojava depresije pa ni bil učinkovitejši od placeba.

V 52-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s trenutno manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I, pri katerih je bila pri dodatnem zdravljenju z aripiprazolom (v odmerku od 10 mg/dan do 30 mg/dan) dodatno k litiju ali valproatu dosežena trajna remisija, ki je trajala 12 zaporednih tednov (skupna ocena 12 ali manj po lestvicah *Young Mania Rating Scale* [YMRS] in MADRS), se je dodatno zdravljenje z aripiprazolom izkazalo za učinkovitejše od dodatka placeba, s 46 % zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti (RO) 0,54) za ponovitev bipolarnе motnje in 65 % zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti (RO) 0,35) za ponovitev manične epizode, pri preprečevanju ponovitve depresivne epizode pa se dodatno zdravljenje z aripiprazolom ni izkazalo za boljše od placeba. Dodatno zdravljenje z aripiprazolom se je izkazalo za boljše od placeba tudi pri sekundarnem merilu izida, oceni resnosti bolezni (SOI, *Severity of Illness*; manija) po lestvici globalnega kliničnega vtisa glede na stopnjo bipolarnе motnje (CGI-BP, *Clinical Global Impression - Bipolar version*). V tem preskušanju so raziskovalci bolnike najprej razporedili na odprto zdravljenje samo z litijem ali valproatom, da bi preverili za delno neodzivnostjo. Bolniki so bili nato stabilizirani z aripiprazolom v z istim stabilizatorjem razporeženja za vsaj 12 zaporednih tednov. Stabilizirane bolnike so nato randomizirali, tako da so nadaljevali zdravljenje z istim stabilizatorjem razporeženja in dvojno slepo uporabo aripiprazola ali placeba. V randomizirani fazi so tako ovrednotili štiri podskupine stabilizatorjev razporeženja: aripiprazol + litij, aripiprazol + valproat, placebo + litij in placebo + valproat. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani deleži ponovitve katere koli razporeženjske epizode pri uporabi dodatnega zdravila so bili 16 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + litij in 18 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + valproat v primerjavi s 45 % pri

kombinaciji placebo + litij ter 19 % pri kombinaciji placebo + valproat.

Pediatrična populacija

Shizofrenija pri mladostnikih

V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je vključevalo 302 mladostnika (od 13 do 17 let) s shizofrenijo s pozitivnimi in negativnimi simptomi, je bil aripiprazol povezan s statistično pomembno večjim izboljšanjem psihotičnih simptomov v primerjavi s placebom. Pri analizi podskupine mladostnikov, starih od 15 do 17 let, ki je obsegala 74 % vseh vključenih bolnikov, se je učinek ohranil ves čas 26-tedenskega podaljšanega odprtega preskušanja.

V 60- do 89-tedenskem randomiziranem, dvojnospem, s placebom kontroliranim preskušanju pri mladostnikih s shizofrenijo (n = 146; v starosti od 13 do 17 let) je bilo opaziti statistično pomembno razliko v stopnji ponovitve psihotičnih simptomov med skupinama bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom (19,39 %) in s placebom (37,50 %). Ocenjena vrednost razmerja ogroženosti (RO) je bila 0,461 (95-% interval zaupanja, 0,242 do 0,879) pri celotni populaciji. Pri analizi podskupin je bila ocenjena vrednost RO pri preskušancih, starih od 13 do 14 let, 0,495 v primerjavi s preskušanci, starih od 15 do 17 let, pri katerih je razmerje bilo 0,454. Ocena razmerja ogroženosti pri skupini mlajših mladostnikov (13 do 14 let) pa ni bila točna zaradi manjšega števila preskušancev v tej skupini (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), interval zaupanja za to oceno (ki je od 0,151 do 1,628) pa ne omogoča zaključkov o prisotnosti učinka zdravljenja. V nasprotju s tem je bil 95-% interval zaupanja za RO pri starejši podskupini (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) od 0,242 do 0,879, tako da je pri starejših bolnikih mogoče sprejeti zaključek o učinkovitosti zdravljenja.

Manične epizode pri bipolarni motnji I pri otrocih in mladostnikih

Uporabo aripiprazola so raziskovali v 30-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri 296 otrocih in mladostnikih (od 10 do 17 let), ki so ustrezali merilom DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) za bipolarno motnjo I z maničnimi ali mešanimi epizodami s psihotičnimi lastnostmi ali brez njih, in so imeli v izhodišču oceno ≥ 20 po lestvici YMRS. Od bolnikov, ki so bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti, jih je 139 imelo sočasno diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - *Attention deficit hyperactivity disorder*).

Aripiprazol se je v 4. tednu in v 12. tednu pri spremembi skupne ocene po lestvici YMRS od izhodišča izkazal za superiornega placebu. V analizi posthoc je bilo izboljšanje glede na placebo izrazitejše pri bolnikih s sočasno diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo v primerjavi z bolniki brez te diagnoze, pri čemer razlike glede na placebo ni bilo. Preprečevanje ponovitev ni bilo dokazano.

Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 30 mg, so bili najpogostejši neželeni učinki ekstrapiramidne motnje (28,3 %), zaspanost (27,3 %), glavobol (23,2 %) in navzea (14,1 %). Po 30 tednih zdravljenja je bilo povprečno povečanje telesne mase 2,9 kg, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,98 kg.

Razdražljivost, povezana z avtistično motnjo, pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih, starih od 6 do 17 let, so uporabo aripiprazola raziskovali v dveh 8-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih [v enem z uporabo prilagodljivega odmerka (od 2 mg/dan do 15 mg/dan), v drugem pa z uporabo fiksnega odmerka (5 mg/dan, 10 mg/dan ali 15 mg/dan)] in v enem 52-tedenskem odprtem preskušanju. V teh preskušanjih so zdravljenje uvedli v odmerku 2 mg/dan. Odmerek so po enem tednu povečali na 5 mg/dan, nato pa so ga do ciljnega odmerka tedensko povečevali za 5 mg/dan. Več kot 75 % bolnikov je bilo mlajših od 13 let. Pri vrednotenju po podlestvici razdražljivosti na osnovi kontrolnega seznama odklonskega vedenja ("*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*") se je pokazalo, da je aripiprazol statistično učinkovitejši od placeba, klinična pomembnost te ugotovitve pa ni bila dokazana. Profil varnosti je vključeval podatke o povečanju telesne mase in spremembah vrednosti prolaktina. Dolgoročna študija varnosti je bila omejena na 52 tednov. Združeni podatki preskušanj kažejo, da je bila pri zdravljenju z aripiprazolom pogostnost nizkih vrednosti prolaktina v serumu pri deklicah (< 3 ng/ml) 58,7 % (27/46), pri dečkih (< 2 ng/ml) pa 86,6 % (258/298). V s placebom nadzorovanih preskušanjih se je telesna masa pri uporabi placeba v povprečju povečala za 0,4 kg, pri uporabi aripiprazola pa za 1,6 kg.

Uporabo aripiprazola so raziskovali tudi v s placebom nadzorovanem preskušanju dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja. Po od 13 do 26 tednih stabilizacije na aripiprazolu (od 2 mg/dan do 15 mg/dan) so bolniki s stabilnim odzivom nadaljnjih 16 tednov ostali na aripiprazolu ali pa prešli na placebo. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani delež ponovitve je po 16 tednih za aripiprazol znašal 35 %, za placebo pa 52 %. Razmerje ogroženosti za ponovitev v 16 tednih (aripiprazol/placebo) je bilo 0,57 (statistično nepomembna razlika). V stabilizacijski fazi (do 26. tedna) se je telesna masa bolnikov, ki so prejeli aripiprazol, v povprečju povečala za 3,2 kg, v drugi (16-tedenski) fazi preskušanja pa se je nadalje povečala, in sicer v povprečju za 2,2 kg, v primerjavi z 0,6 kg pri bolnikih, ki so prejeli placebo. O ekstrapiramidnih simptomih so poročali predvsem med stabilizacijsko fazo, in sicer pri 17 % bolnikov, od tega je 6,5 % predstavljal tremor.

Trzaji, povezani s Tourettovim sindromom, pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2)

Učinkovitost aripiprazola je bila raziskana pri pediatrični populaciji s Tourettovim sindromom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) v 8-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, zasnovani z zdravljenimi skupinami, ki so prejemale fiksni odmerki glede na telesno maso posameznika v razponu od 5 mg/dan do 20 mg/dan, z začetnim odmerkom 2 mg. Bolniki so bili stari od 7 do 17 let, povprečni izhodiščni rezultat njihovega števila trzajev po skupni oceni resnosti trzajev na lestvici TTS-YYGTSS (angl. Total Tic Severity Score - Yale Global Tic Severity Scale) pa je bil 30. Po jemanju aripiprazola je bilo 8. teden vidno izboljšanje s spremembo od izhodiščne vrednosti rezultata TTS-YGTSS za 13,35 točk pri skupini z nizkim odmerkom (5 mg ali 10 mg) in za 16,94 točk pri skupini z visokim odmerkom (10 mg ali 20 mg) v primerjavi z izboljšanjem za 7,09 točk pri skupini, ki je prejela placebo.

Učinkovitost aripiprazola pri pediatrični populaciji s Tourettovo motnjo (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) je bila ocenjena tudi s prilagodljivim odmerkom v razponu od 2 mg/dan do 20 mg/dan in začetnim odmerkom 2 mg v 10-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, izvedeni v Južni Koreji. Bolniki so bili stari od 6 do 18 let, njihov povprečni izhodiščni rezultat na lestvici TTS-YGTSS pa je bil 29. Pri skupini, ki je prejela aripiprazol, je bilo 10. teden vidno izboljšanje za 14,97 točk po lestvici TTS-YGTSS od izhodiščne vrednosti, v primerjavi z izboljšanjem za 9,62 točke pri skupini, ki je prejela placebo.

Klinična pomembnost rezultatov za učinkovitost v obeh kratkoročnih preskušanjih ni bila dokazana, zaradi magnitude učinka zdravila v primerjavi z velikim učinkom placeba in nejasnega vpliva na psihosocialno delovanje. Dolgoročni podatki za učinkovitost in varnost aripiprazola pri tej spremenljivi motnji niso na voljo.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ABILIFY za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju shizofrenije in bipolarni afektivni motnje (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Aripiprazol se dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 5 urah po uporabi. Aripiprazol je podvržen minimalni predsistemi presnovi. Absolutna peroralna biološka uporabnost zdravila v tabletah je 87 %. Zelo mastni obroki ne vplivajo na farmakokinetiko aripiprazola.

Porazdelitev

Aripiprazol se obsežno porazdeli po telesu in ima navidezni volumen porazdelitve 4,9 l/kg, kar kaže na izdatno zunajžilno porazdelitev. V terapevtskih koncentracijah je več kot 99 % aripiprazola in dehidroaripiprazola vezanega na beljakovine v serumu, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se izdatno presnavlja v jetih, v prvi vrsti po treh biotransformacijskih poteh: z

dehidrogenacijo, hidroksilacijo in N-dealkilacijo. Na podlagi študij *in vitro* so za dehidrogenacijo in hidroksilacijo aripiprazola odgovorni encimi CYP3A4 in CYP2D6, N-dealkilacijo pa katalizira CYP3A4. Aripiprazol je glavna oblika zdravila v sistemskem obtoku. V stanju dinamičnega ravnovesja predstavlja aktivni presnovek dehidroaripiprazol približno 40 % AUC aripiprazola v plazmi.

Izločanje

Pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6, je srednji razpolovni čas izločanja aripiprazola približno 75 ur, pri osebah, ki s CYP2D6 slabo presnavljajo, pa približno 146 ur.

Celotni telesni očistek aripiprazola je 0,7 ml/min/kg in je v prvi vrsti hepatičen.

Po enem samem peroralnem odmerku aripiprazola, označenega s [¹⁴C], se je približno 27 % aplicirane radioaktivnosti izločilo z urinom in približno 60 % v blatu. Manj kot 1 % aripiprazola se je nespremenjenega izločilo v urinu in približno 18 % se ga je nespremenjenega izločilo v blatu.

Peroralna raztopina

Peroralno uporabljeni aripiprazol v obliki raztopine se dobro absorbira. Ob enakovrednih odmerkih je bila največja koncentracija aripiprazola v plazmi (C_{max}) pri uporabi raztopine nekoliko večja, sistemska izpostavljenost (AUC) pa enakovredna kot pri uporabi tablet. Ko so v študiji relativne biološke uporabnosti pri zdravih prostovoljcih primerjali farmakokinetiko 30 mg aripiprazola v peroralni raztopini s 30 mg aripiprazola v tabletah, je bilo razmerje vrednosti geometričnih povprečij C_{max} med raztopino in tabletami 122 % ($n = 30$). Farmakokinetika posamičnih odmerkov aripiprazola je bila linearna in sorazmerna odmerku.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika aripiprazola in dehidroaripiprazola pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, je po korekciji za razliko v telesni masi podobna farmakokinetiki pri odraslih.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starostniki

Farmakokinetika aripiprazola se pri zdravih starejših in mlajših odraslih preiskovancih ne razlikuje. Tudi v populacijski farmakokinetični analizi pri shizofrenih bolnikih niso zaznali učinka starosti.

Spol

Farmakokinetika aripiprazola pri zdravih preiskovancih se ne razlikuje od tiste pri zdravih preiskovankah. Prav tako med spoloma ni bilo opaznih razlik v populacijski farmakokinetični analizi shizofrenih bolnikov.

Kajenje

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih učinkov kajenja na farmakokinetiko aripiprazola.

Rasa

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih učinkov rase na farmakokinetiko aripiprazola.

Ledvična okvara

Ugotovljeno je, da so farmakokinetične lastnosti aripiprazola in dehidroaripiprazola pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic podobne kot pri mladih zdravih preiskovancih.

Jetrna okvara

Raziskava z enim samim odmerkom pri preiskovancih z različno stopnjo jetrne ciroze (razredi A, B in C po Child-Pughu) ni pokazala pomembnega jetrne okvare na farmakokinetiko aripiprazola in

dehidroaripiprazola, čeprav je raziskava vključevala samo 3 bolnike z jetrno cirozo razreda C, kar ne zadošča za sklepe o njihovi presnovni zmožnosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksikološko pomembne učinke so opazili samo pri odmerkih ali izpostavljenosti, ki je močno preseгла največje odmerke ali izpostavljenost pri človeku; to kaže, da so ti učinki za klinično uporabo le omejenega pomena ali celo nepomembni. Med njimi so bili: od odmerka odvisni adrenokortikalni toksični učinki (kopičenje pigmenta lipofuscina in/ali izguba parenhimskih celic) pri podganah po 104 tednih odmerjanja od 20 mg/kg/dan do 60 mg/kg/dan (od 3- do 10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka) ter zvečana pogostnost adrenokortikalnih karcinomov in kombiniranih adrenokortikalnih adenomov/karcinomov pri podganjih samicah ob odmerjanju 60 mg/kg/dan (10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Največja netumorogena izpostavljenost samic podgan je bila 7-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku.

Dodatna ugotovitev je bila holelitiaza zaradi precipitacije sulfatnih konjugatov hidroksipresnovkov aripiprazola v žolču opic po ponavljajočem odmerjanju od 25 mg/kg/dan do 125 mg/kg/dan (1- do 3-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku ali 16- do 81-kratni največji priporočen odmerek za človeka glede na mg/m²). Koncentracija sulfatnih konjugatov hidroksiaripiprazola v človeškem žolču v 39-tedenski študiji ob največjem priporočenem odmerku pa je bila 30 mg na dan le 6 % koncentracije v žolču pri opicah ter je bila bistveno pod mejo (6 %) njihove topnosti *in vitro*.

Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki pri mladih podganah in psih je bil profil toksičnosti aripiprazola primerljiv s profilom toksičnosti pri odraslih živalih. Nevrotoksičnih učinkov ali neželenih učinkov na razvoj niso opazili.

Na podlagi celotnega spektra standardnih preskusov genotoksičnosti je bilo ocenjeno, da aripiprazol ni genotoksičen. Aripiprazol v raziskavah reprodukcijskih toksičnih učinkov ni prizadel plodnosti. Razvojne toksične učinke, vključno z od odmerka odvisno zapozneno fetalno osifikacijo in možnimi teratogenimi učinki, so pri podganah opažali v odmerkih, ki so povzročili subterapevtsko izpostavljenost (na podlagi AUC), in pri kuncih v odmerkih, ki so povzročili izpostavljenost 3- in 11-kratne srednje AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku. Učinki, toksični za mater, so se pojavili pri odmerkih, podobnih tistim, ki so izzvali razvojne toksične učinke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat
fruktoza
glicerol
mlečna kislina
metilparahidroksibenzoat (E 218)
propilenglikol
propilparahidroksibenzoat (E 216)
natrijev hidroksid
saharoza
prečiščena voda
aroma pomaranče

6.2 Inkompatibilnosti

Peroralne raztopine pred uporabo ni dovoljeno redčiti z drugimi tekočinami ali s hrano.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz PET, ki imajo polipropilensko, za otroke varno zaporko in vsebujejo 50 ml, 150 ml ali 480 ml zdravila na plastenko.

Ena škatla vsebuje 1 plastenko, umerjeno merilno čašo iz polipropilena z graduacijskim intervalom 2,5 ml in umerjeno kapalko iz polipropilena in polietilena nizke gostote z graduacijskim intervalom 0,5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/276/033 (1 mg/ml, 50-ml plastenka)

EU/1/04/276/034 (1 mg/ml, 150-ml plastenka)

EU/1/04/276/035 (1 mg/ml, 480-ml plastenka)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. junij 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 4. junij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 7,5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 7,5 mg aripiprazola. Ena viala vsebuje 9,75 mg aripiprazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna vodna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

ABILIFY raztopina za injiciranje je indicirana za hitro obvladovanje agitacije in vedenjskih motenj pri odraslih bolnikih s shizofrenijo in pri maničnih epizodah pri bipolarni motnji I, kadar peroralno zdravljenje ni primerno.

Zdravljenje z zdravilom ABILIFY raztopina za injiciranje je treba prekiniti takoj, ko je to klinično ustrezno, in uvesti zdravljenje s peroralnim aripiprazolom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila ABILIFY raztopina za injiciranje je 9,75 mg (1,3 ml). Aplikira se ga v obliki enkratne intramuskularne injekcije. ABILIFY v obliki raztopine za injiciranje je pri enkratnem injiciranju učinkovit pri odmerkih v razponu od 5,25 mg do 15 mg. Na osnovi individualnega kliničnega stanja, pri čemer je treba upoštevati tudi predhodno aplicirana zdravila pri vzdrževalnem in akutnem zdravljenju (glejte poglavje 4.5), lahko bolnik prejme tudi odmerek, nižji od 5,25 mg (0,7 ml).

Na osnovi individualnega kliničnega stanja lahko bolnik prejme drugo injekcijo 2 uri po prvi. V katerem koli 24-urnem obdobju bolnik ne sme prejeti več kot tri injekcije.

Največji dnevni odmerek aripiprazola je 30 mg (vključno z vsemi ostalimi farmacevtskimi oblikami zdravila ABILIFY).

Če je indicirano neprekinjeno zdravljenje s peroralnimi oblikami aripiprazola, glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za zdravila ABILIFY tablete, ABILIFY orodisperzibilne tablete ali ABILIFY peroralna raztopina.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY raztopine za injiciranje pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila. Pri teh bolnikih mora biti odmerjanje previdno. Največji dnevni odmerek 30 mg je treba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Starejši bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY nista ugotovljeni pri zdravljenju shizofrenije ali maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri bolnikih, starih 65 let in starejših. Če klinični dejavniki to omogočajo, je treba zaradi večje občutljivosti te skupine razmisliti o manjšem začetnem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Spol

Pri bolnicah v primerjavi z bolniki odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Kajenje

Glede na presnovno pot aripiprazola odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).

Prilagoditev odmerka zaradi medsebojnega delovanja

Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ali CYP2D6 z aripiprazolom je treba odmerek aripiprazola zmanjšati. Če je zaviralec CYP3A4 ali CYP2D6 v kombiniranem zdravljenju ukinjen, je treba odmerek aripiprazola nato zvečati (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 z aripiprazolom je treba odmerek aripiprazola zvečati. Če je induktor CYP3A4 v kombiniranem zdravljenju ukinjen, je treba odmerek aripiprazola nato zmanjšati na priporočeni odmerek (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo ABILIFY raztopina za injiciranje je namenjena za intramuskularno uporabo.

Zaradi hitrejšje absorpcije in zmanjšanja spremenljivosti priporočamo injiciranje v deltoidno mišico ali globoko v veliko glutealno mišico, pri čemer se je treba izogibati maščobnih področij.

Zdravila ABILIFY raztopina za injiciranje se ne sme dajati intravensko ali subkutano.

Raztopina je pripravljena za uporabo in namenjena le za kratkotrajno uporabo (glejte poglavje 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost zdravila ABILIFY raztopina za injiciranje pri bolnikih z agitacijo in vedenjskimi motnjami ni bila dokazana v povezavi s stanji, razen s shizofrenijo in z maničnimi epizodami pri bipolarni motnji I.

Sočasno dajanje antipsihotikov za injiciranje in parenteralnih benzodiazepinov je lahko povezano z močno sedacijo in kardiorespiratorno depresijo. Če se presodi, da je poleg aripiprazola v obliki raztopine za injiciranje potrebno tudi zdravljenje s parenteralnim benzodiazepinom, je treba bolnike spremljati glede čezmerne sedacije in ortostatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Bolnike, ki prejemajo zdravilo ABILIFY raztopina za injiciranje, je treba spremljati glede ortostatske hipotenzije. Redno jim je treba meriti krvni tlak, srčni utrip, frekvenco dihanja in raven zavesti.

Pri bolnikih, ki so se zastrupili z alkoholom ali zdravili (predpisanimi ali nedovoljenimi), varnost in učinkovitost zdravila ABILIFY raztopina za injiciranje nista bili ocenjeni.

Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas skrbno spremljati.

Samomorilne misli

S psihozami in razpoloženskimi motnjami je povezan tudi pojav samomorilnega vedenja. V nekaterih primerih so o njegovem pojavu poročali zgodaj po uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja, tudi pri zdravljenju z aripiprazolom (glejte poglavje 4.8). Med antipsihotičnim zdravljenjem je treba bolnike z visokim tveganjem skrbno spremljati.

Srčno-žilne bolezni

Aripiprazol je treba pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (anamnezo miokardnega infarkta ali ishemično boleznijo srca, srčnim popuščanjem ali motnjami prevajanja), cerebrovaskularno boleznijo ali stanji, ki ustvarjajo nagnjenost k hipotenziji (dehidracija, hipovolemija in zdravljenje z antihipertenzivi) ali hipertenziji, vključno s pospešeno in maligno hipertenzijo uporabljati previdno. Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Ker imajo bolniki, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, je treba pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem z aripiprazolom prepoznati vse možne dejavnike tveganja za VTE in ustrezno preventivno ukrepati (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT

Incidenca podaljšanja intervala QT je bila v kliničnih preskušanjih zdravljenj s peroralnim aripiprazolom primerljiva s placebom. Aripiprazol je treba pri bolnikih z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

Tardivna diskinezija

V kliničnih preskušanjih, ki so trajala eno leto ali manj, so med zdravljenjem z aripiprazolom občasno poročali o diskineziji, ki se je pojavila med zdravljenjem. Če se pri bolniku, ki prejema aripiprazol, pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Takšni simptomi se lahko začasno poslabšajo ali se pojavijo celo po prekinitvi zdravljenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih študijah aripiprazola pri pediatričnih bolnikih so opazili pojav akatizije in parkinsonizma. Če se pri bolniku, ki jemlje aripiprazol, pojavijo znaki drugih ekstrapiramidnih simptomov, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in o skrbnem kliničnem spremljanju bolnika.

Maligni nevroleptični sindrom (MNS)

MNS je potencialno usoden skupek simptomov, povezan z antipsihotiki. V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z aripiprazolom poročali o redkih primerih MNS. Klinični znaki MNS so hiperpireksija, mišična rigidnost, spremenjeno duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (nereden srčni utrip ali krvni tlak, tahikardija, čezmerno znojenje in motnje srčnega ritma). Med dodatnimi znaki so lahko zvišana kreatin-fosfokinaza, mioglobulinurija (rabdomioliza) in akutna odpoved ledvic. Opisana sta tudi zvišanje kreatin-fosfokinaze in rabdomioliza, ki nista nujno povezana z MNS. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi MNS ali ima nepojasnjeno zvišano telesno temperaturo brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba ukiniti vse antipsihotike, vključno z aripiprazolom.

Konvulzije

V kliničnih preskušanjih so poročali o občasnih primerih konvulzij med zdravljenjem z aripiprazolom. Aripiprazol je zato treba pri bolnikih, ki imajo anamnezo konvulzivnih motenj ali bolezni, povezane s konvulzivnimi napadi, uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Večja umrljivost

V treh s placebom nadzorovanih preskušanjih (n = 938, povprečna starost: 82,4 leta, razpon: od 56 do 99 let) aripiprazola pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z Alzheimerjevo boleznijo, je bilo tveganje smrti večje pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Delež smrti je bil v skupini z aripiprazolom 3,5 % in v skupini s placebom 1,7 %. Čeprav so se vzroki smrti razlikovali, je bila večina vzrokov srčno-žilnih (npr. srčno popuščanje, nenadna smrt) ali infekcijskih (npr. pljučnica) (glejte poglavje 4.8).

Cerebrovaskularni neželeni učinki

V istih preskušanjih so poročali o cerebrovaskularnih neželenih učinkih (npr. možganski kapi, prehodnem ishemičnem napadu), vključno s smrtnimi primeri (povprečna starost bolnikov: 84 let, razpon: od 78 do 88 let). V celoti so v teh preskušanjih cerebrovaskularne neželene učinke zabeležili pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Razlika ni bila statistično pomembna. Toda v enem od teh preskušanj (preskušanje s fiksnim odmerkom) je pri bolnikih, ki so dobivali aripiprazol, za cerebrovaskularne neželene učinke obstajala pomembna povezanost odmerka in odziva (glejte poglavje 4.8).

Aripiprazol ni indiciran za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Pri bolnikih, zdravljenih z atipičnimi antipsihotiki, vključno z aripiprazolom, so poročali o hiperglikemiji. V nekaterih primerih je ta bila skrajna in povezana s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo ali smrtjo. Med dejavniki tveganja, ki lahko povečajo bolnikovo nagnjenost k hudim zapletom, sta debelost in družinska anamneza diabetesa. V kliničnih preskušanjih aripiprazola v primerjavi s placebom niso ugotovili pomembnih razlik v incidenci hiperglikemičnih neželenih učinkov (vključno s sladkorno boleznijo) ali nenormalnih laboratorijskih vrednosti glukoze v krvi. Ni natančnih ocen tveganja za hiperglikemične neželene učinke med prejemniki aripiprazola in drugih atipičnih antipsihotikov, ki bi omogočale neposredno primerjavo. Bolnike, ki prejema kateri koli antipsihotik, vključno z aripiprazolom, je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti); bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja zanj pa je treba redno nadzirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivost

Tudi pri aripiprazolu se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije v obliki simptomov alergije (glejte poglavje 4.8).

Povečanje telesne mase

Pri bolnikih s shizofrenijo in bipolarno manijo je povečanje telesne mase pogosto, in sicer zaradi komorbidnih stanj, uporabe antipsihotikov, za katere je znano, da povzročajo povečanje mase, in zaradi neurejenega življenjskega sloga. Povečanje telesne mase lahko povzroči hude zaplete. V obdobju po začetku trženja peroralnega aripiprazola so pri bolnikih, ki so jim ga predpisali, poročali o povečanju telesne mase. Če se pojavi, se ponavadi pojavi pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja, npr. anamnezo diabetesa, motnjami ščitnice ali adenomom hipofize. V kliničnih preskušanjih niso ugotovili, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno povečanje telesne mase pri odraslih (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih pri mladostnikih z bipolarno manijo so po 4 tednih dokazali, da je zdravljenje z aripiprazolom povezano s povečanjem telesne mase. Pri mladostnikih z

bipolarno manijo je treba meriti povečanje telesne mase. Če je povečanje telesne mase klinično pomembno, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.8).

Disfagija

Z uporabo antipsihotikov, tudi z aripiprazolom, so bile povezane motnje motilitete požiralnika in aspiracija. Pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico je treba aripiprazol uporabljati previdno.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih se lahko poveča impulzivnost, zlasti želja po igrah na srečo, med jemanjem aripiprazola pa teh niso več zmožni nadzorovati. Drugi impulzi, o katerih poročajo, so: povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenašanje in drugo impulzivno in kompulzivno vedenje. Pomembno je, da zdravniki, ki zdravilo predpišejo, bolnike ali njihove skrbnike posebej vprašajo, ali se je pri njih med zdravljenjem z aripiprazolom pojavila povečana želja po hazardiranju, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno prenašanje ali drugi impulzi. Upoštevati je treba, da je lahko motnja nadzora impulzov povezana z osnovno boleznijo, vendar so v nekaterih primerih poročali, da so impulzi po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila izzveneli. Neprepoznane motnje nadzora impulzov lahko privedejo do škode za bolnika ali druge osebe. Če se med zdravljenjem z aripiprazolom pri bolniku pojavijo taki impulzi, razmislite o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila (glejte poglavje 4.8).

Natrij

Zdravilo ABILIFY raztopina za injiciranje vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Bolniki s sočasno motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD - *Attention deficit hyperactivity disorder*)

Kljub pogosti sočasni obolevnosti za bipolarno motnjo I in motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo je na voljo zelo malo podatkov o sočasni uporabi aripiprazola in stimulansov. Ob sočasni uporabi teh zdravil je zato potrebna izjemna previdnost.

Padci

Aripiprazol lahko povzroči somnolenco, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnost, ki lahko privedejo do padcev. Pri zdravljenju bolnikov z večjim tveganjem je potrebna previdnost, zato je treba razmisliti o nižjem začetnem odmerku (npr. pri starejših ali oslabeledih bolnikih; glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom ABILIFY raztopina za injiciranje niso izvedli. Spodnji podatki so pridobljeni iz študij s peroralnim aripiprazolom.

Aripiprazol deluje antagonistično na adrenergične receptorje α_1 , zato lahko stopnjuje učinek nekaterih antihipertenzivnih zdravil.

Zaradi primarnih učinkov aripiprazola na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi aripiprazola v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in imajo podobne neželene učinke, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi aripiprazola z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali povzročajo neravnovesje elektrolitov, je potrebna previdnost.

Možnost vpliva drugih zdravil na ABILIFY raztopina za injiciranje

Sočasna uporaba lorazepamoma v obliki raztopine za injiciranje ne vpliva na farmakokinetiko zdravila ABILIFY raztopina za injiciranje. Je pa bila v študiji pri zdravih osebah, ki so prejele enkratni intramuskularni odmerek aripiprazola (15 mg) skupaj z enkratnim intramuskularnim odmerkom lorazepamoma (2 mg), stopnja sedacije pri uporabi kombinacije večja kot pri uporabi samega aripiprazola.

Zaviralec izločanja želodčne kisline, antagonist H₂ famotidin, zmanjša hitrost absorpcije aripiprazola, vendar ta učinek ne velja za klinično pomembnega. Aripiprazol se presnavlja po več poteh, ki vključujejo encime CYP2D6 in CYP3A4, ne pa encimov CYP1A. Zato odmerka pri kadilcih ni treba prilagajati.

Kinidin in drugi močni zaviralci CYP2D6

V kliničnem preskušanju s peroralnim aripiprazolom pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP2D6 (kinidin) zvečal AUC aripiprazola za 107 %, C_{max} pa se ni spremenila. AUC aktivnega presnovka dehidroaripiprazola se je zmanjšala za 32 %, njegova C_{max} pa za 47 %. Če se aripiprazol uporablja sočasno s kinidinom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin in paroksetin, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zmanjšati.

Ketokonazol in drugi močni zaviralci CYP3A4

V kliničnem preskušanju s peroralnim aripiprazolom pri zdravih preiskovancih je močan zaviralec CYP3A4 (ketokonazol) zvečal AUC aripiprazola za 63 % in C_{max} za 37 %. AUC dehidroaripiprazola se je zvečala za 77 %, njegova C_{max} pa za 43 %. Pri osebah, ki slabo presnavljajo s CYP2D6, lahko sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 povzroči večjo koncentracijo aripiprazola v plazmi kot pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6. Pri odločanju o sočasni uporabi ketokonazola ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 z aripiprazolom morajo biti možne koristi za bolnika večje od možnih tveganj. Če se ketokonazol uporabi sočasno z aripiprazolom, je treba odmerek aripiprazola zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. Pričakovati je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP3A4, npr. itraconazol in zaviralci proteaz HIV, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Po prenehanju zdravljenja z zaviralcem CYP2D6 ali CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zvečati na raven, kakršna je bila pred uvedbo sočasne terapije. Med sočasno uporabo aripiprazola in šibkih zaviralcev CYP3A4 (npr. diltiazema) ali CYP2D6 (npr. escitaloprama) je mogoče pričakovati zmerno zvišanje plazemske koncentracije aripiprazola.

Karbamazepin in drugi močni induktorji CYP3A4

Po sočasni uporabi karbamazepina, močnega induktorja CYP3A4, in peroralnega aripiprazola pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo je bila geometrična sredina C_{max} za 68 % nižja, AUC pa za 73 % nižja kot po uporabi samega aripiprazola (30 mg). Podobno je bila po sočasni uporabi karbamazepina geometrična sredina C_{max} dehidroaripiprazola za 69 % nižja, njegova AUC pa za 71 % nižja kot po zdravljenju samo z aripiprazolom. Med sočasno uporabo aripiprazola s karbamazepinom je treba odmerek aripiprazola podvojiti. Pri sočasni uporabi aripiprazola in drugih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin in šentjanževka) je mogoče pričakovati, da imajo drugi podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zvečati. Po prenehanju uporabe močnih induktorjev CYP3A4 je treba odmerjanje aripiprazola zmanjšati na priporočeni odmerek.

Valproat in litij

Med sočasno uporabo aripiprazola z litijem ali valproatom se koncentracija aripiprazola ni klinično pomembno spremenila, zato prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi aripiprazola z litijem ali valproatom ni potrebna.

Možnost vpliva aripiprazola na druga zdravila

Sočasna uporaba zdravila ABILIFY raztopina za injiciranje z lorazepamom v obliki raztopine za injiciranje ni imela vpliva na farmakokinetiko lorazepamoma. Vendar je v študiji pri zdravih osebah, ki so

prejele enkratni intramuskularni odmerek aripiprazola (15 mg) skupaj z enkratnim intramuskularnim odmerkom lorazepama (2 mg), bila stopnja sedacije pri uporabi kombinacije večja kot pri uporabi samega lorazepama.

V kliničnih študijah peroralni odmerki od 10 mg do 30 mg aripiprazola na dan niso pomembno vplivali na presnovo substratov CYP2D6 (razmerje deksstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ali CYP3A4 (deksstrometorfan). Poleg tega aripiprazol in dehidroaripiprazol *in vitro* nista pokazala potenciala za spreminjanje presnove s CYP1A2. Zato ni verjetno, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno medsebojno delovanje prek teh encimov.

Pri sočasni uporabi aripiprazol z valproatom, litijem ali lamotriginom, se koncentracije valproata, litija ali lamotrigina niso klinično pomembneje spremenile.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, so poročali o primerih serotoninskega sindroma. Znaki in simptomi serotoninskega sindroma se lahko pojavijo še posebej pri sočasni uporabi z drugimi serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina/selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina ali z zdravili, ki zvišujejo koncentracijo aripiprazola (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih preskušanj aripiprazola pri nosečnicah ni. Poročali so o prirojnih anomalijah, vendar pa vzročne povezave z aripiprazolom niso dokazali. Študije na živalih niso mogle izključiti možnosti toksičnih učinkov na razvoj (glejte poglavje 5.3). Bolnicam je treba naročiti, da obvestijo zdravnika, če med zdravljenjem z aripiprazolom zanosijo ali nameravajo zanositi. Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti pri človeku in zaradi pomislekov, ki jih porajajo študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih, se tega zdravila pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist očitno upravičuje nad možnim tveganjem za plod.

Pri novorojencih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z aripiprazolom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojence skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/presnovki se izločajo v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z aripiprazolom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale vpliva aripiprazola na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aripiprazol ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi morebitnih učinkov na živčni sistem in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa, zamegljen vid in diplopija (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Navzea, omotica in somnolenca so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih preskušanjih. Vsak se je pojavil pri več kot 3 % bolnikov, ki so se zdravili z aripiprazolom v obliki raztopine za injiciranje.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedene pojavnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z aripiprazolom. Preglednica temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in/ali med uporabo v obdobju trženja.

Vsi neželeni učinki zdravila so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med uporabo v obdobju trženja, ni mogoče določiti, saj je pridobljena iz spontanega poročila. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot »neznana pogostnost«.

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija nevtropenija trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija (npr. anafilaksijska reakcija, angioedem, vključno z oteklino jezika, edem jezika, edem obraza, alergijsko srbenje ali urtikarija)
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija znižana raven prolaktina v krvi	diabetična hiperosmolarna koma diabetična ketoacidoza
Presnovne in prehranske motnje	sladkorna bolezen	hiperglikemija	hiponatriemija anoreksija
Psihiatrične motnje	nespečnost anksioznost nemir	depresija hiperseksualnost	poskus samomora, samomorilne misli in samomor (glejte poglavje 4.4) patološko hazardiranje motnja nadzora impulzov kompulzivno prenašanje kompulzivno nakupovanje poriomanija agresija agitacija živčnost
Bolezni živčevja	akatzija ekstrapiramidne motnje tremor glavobol sedacija somnia omotica	tardivna diskinezija distonija sindrom nemirnih nog	nevroleptični maligni sindrom generalizirana konvulzija serotoninski sindrom motnje govora

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Očesne bolezni	zamegljen vid	diplopija fotofobija	okulogirna kriza
Srčne bolezni		tahikardija	nenadna nepojasnjena smrt torsades de pointes ventrikularna aritmija zastoj srca bradikardija
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija	venska trombembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) hipertenzija sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kolcanje	aspiracijska pljučnica laringospazem orofaringealni spazem
Bolezni prebavil	zaprto dispepsija navzea čezmerno izločanje slin bruhanje	suha usta	pankreatitis disfagija driska nelagodje v trebuhu nelagodje v želodcu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved jeter hepatitis zlatenica
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj fotosenzibilnostna reakcija alopecija hiperhidroza reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza mialgija togost
Bolezni sečil			urinska inkontinenca retencija urina
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			sindrom odtegnitve zdravila pri novorojencu (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	izčrpanost		motnje uravnavanja telesne temperature (npr. hipotermija, pireksija) bolečine v prsih periferni edemi

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Preiskave		zvišan diastolični krvni tlak	zmanjšanje telesne mase povečanje telesne mase zvišana vrednost alanin-aminotransferaze zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze zvišana vrednost gama glutamil-transferaze zvišana vrednost alkalne fosfataze podaljšanje intervala QT zvišana vrednost glukoze v krvi zvišana vrednost glikoziliranega hemoglobina nihanje vrednosti glukoze v krvi zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze

Opis izbranih neželenih učinkov

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: v dolgoročnem 52-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila celotna pojavnost EPS (vključno s parkinsonizmom, akatizijo, distonijo in diskinezijo) manjša (25,8 %) pri bolnikih, ki so prejeli aripiprazol, kot pri tistih, ki so prejeli haloperidol (57,3 %). V dolgoročnem 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju je bila incidenca EPS 19 % pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom in 13,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V drugem dolgoročnem 26-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila pojavnost EPS 14,8 % pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom in 15,1 % pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom.

Manične epizode pri bipolarni motnji I: v 12-tedenskem nadzorovanem preskušanju je bila pojavnost EPS 23,5 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, pri bolnikih, ki so se zdravili s haloperidolom, pa 53,3 %. V drugem 12-tedenskem preskušanju je bila pojavnost EPS 26,6 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom pri bolnikih, ki so se zdravili z litijem, pa 17,6 %. V dolgotrajni 26-tedenski vzdrževalni fazi s placebom nadzorovanega preskušanja je bila pojavnost EPS 18,2 % pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 15,7 %.

Akatizija

V s placebom nadzorovanih preskušanjih je bila pojavnost akatizije pri bolnikih z bipolarno motnjo pri uporabi aripiprazola 12,1 %, pri uporabi placeba pa 3,2 %. Pri bolnikih s shizofrenijo je bila pojavnost akatizije pri uporabi aripiprazola 6,2 %, pri uporabi placeba pa 3,0 %.

Distonija

Učinek zdravil iz te skupine ("Class Effect"): v prvih nekaj dneh zdravljenja se lahko pri dovzetnih posameznikih pojavijo simptomi distonije, dolgotrajno nenormalno krčenje mišičnih skupin. Distonični simptomi vključujejo: spazem vratnih mišic, ki lahko povzroči stiskanje žrela, težave pri požiranju, težave pri dihanju in/ali protruzijo jezika. Ti simptomi se sicer lahko pojavijo že pri majhnih odmerkih, vendar pa njihova pogostnost in resnost naraščata z jakostjo in uporabo večjih odmerkov antipsihotikov prve generacije. O večjem tveganju za pojav akutne distonije so poročali pri bolnikih moškega spola in bolnikih mlajših starostnih skupin.

Prolaktin

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja so pri aripiprazolu za odobrene indikacije opazili povečanje in zmanjšanje serumskega prolaktina v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (poglavje 5.1).

Laboratorijski parametri

Primerjava deležev bolnikov s klinično pomembnimi spremembami vrednosti rutinskih laboratorijskih

parametrov in vrednosti lipidov (glejte poglavje 5.1) ni pokazala medicinsko pomembnih razlik med aripiprazolom in placebom. Zvišanje CPK (kreatin-fosfokinaze), ki je praviloma prehodno in asimptomatsko, so opazili pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom, in pri 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Patološko hazardiranje in druge motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih, ki se zdravijo z aripiprazolom, se lahko pojavi patološko hazardiranje, povečan spolni nagon, kompulzivno nakupovanje in kompulzivno prenašanje (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah z zdravilom ABILIFY raztopina za injiciranje niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja, povezanih z neželenimi učinki. Potrebna je previdnost, da tega zdravila ne injiciramo v žilo. Po vsakem potrjenem ali domnevnem nenamernem prevelikem odmerjanju/nenamerni intravenski aplikaciji zdravila, je potreben skrben zdravniški nadzor in, če se razvijejo morebitni medicinsko resni znaki ali simptomi, je potrebno spremljanje, ki mora vključevati elektrokardiografsko spremljanje. Zdravniški nadzor in spremljanje je treba nadeljevati, dokler si bolnik ne opomore.

Znaki in simptomi

V kliničnih preskušanjih in pri izkušnjah v obdobju trženja so prepoznali naključno ali namerno preveliko odmerjanje samega aripiprazola pri odraslih bolnikih z ocenjenimi odmerki do 1.260 mg brez smrtnih primerov. Med opaženimi znaki in simptomi, ki so verjetno medicinsko pomembni, so letargija, zvišan krvni tlak, somnolenca, tahikardija, navzea, bruhanje in driska. Opisani so tudi primeri naključnega prevelikega odmerjanja samega aripiprazola (do 195 mg) pri otrocih, brez smrtnih primerov. Morebitni medicinsko resni znaki in simptomi so bili somnolenca, prehodna izguba zavesti in ekstrapiramidni simptomi.

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

Pri ukrepanju v primeru prevelikega odmerjanja se je treba osredotočiti na podporno zdravljenje, vzdrževanje ustreznega stanja dihal, oksigenacijo in ventilacijo ter obvladovanje simptomov. Upoštevati je treba možnost, da je stanje povzročilo več zdravil. Zato je treba takoj uvesti srčno-žilni nadzor, ki mora vključevati neprekinjeno elektrokardiografsko spremljanje za odkritje morebitnih motenj srčnega ritma. Po vsakem potrjenem prevelikem odmerjanju ali sumu na preveliko odmerjanje aripiprazola je potreben skrben zdravniški nadzor in spremljanje, dokler si bolnik ne opomore.

Aktivno oglje (50 g), uporabljeno eno uro po aripiprazolu, je zmanjšalo C_{max} aripiprazola za približno 41 % in AUC za približno 51 %, kar kaže, da je to verjetno učinkovito pri zdravljenju prevelikega odmerjanja.

Hemodializa

O učinku hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja aripiprazola ni podatkov, vendar je malo verjetno, da bi koristila, ker je aripiprazol izrazito vezan na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX12

Mehanizem delovanja

Učinkovitost aripiprazola pri shizofreniji in bipolarni motnji I je domnevno posledica kombinacije delnega agonizma na dopaminskih receptorjih D₂ in serotoninskih receptorjih 5-HT_{1A} ter antagonizma na serotoninskih receptorjih 5-HT_{2A}. V živalskih modelih dopaminergične hiperaktivnosti je aripiprazol deloval antagonistično, v živalskih modelih dopaminergične hipoaktivnosti pa agonistično. *In vitro* je imel aripiprazol veliko vezavno afiniteto za dopaminske receptorje D₂ in D₃ in za serotoninske receptorje 5-HT_{1A} in 5-HT_{2A} ter zmerno afiniteto za dopaminske receptorje D₄, serotoninske receptorje 5-HT_{2C} in 5-HT₇, adrenergične receptorje alfa-1 in histaminske receptorje H₁. Aripiprazol je imel tudi zmerno vezavno afiniteto za mesta ponovnega privzema serotonina in nobene opazne afinitete za muskarinske receptorje. Nekaterе druge klinične učinke aripiprazola lahko razloži mesebojni vpliv z drugimi receptorji, razen dopaminskih in serotoninskih podvrst.

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da je 2-tedenska uporaba odmerkov od 0,5 mg do 30 mg aripiprazola enkrat na dan pri zdravih preiskovancih povzročila od odmerka odvisno zmanjšanje vezave ¹¹C-rakloprida, liganda receptorjev D₂/D₃, v kavdatnem jedru in putamnu.

Klinična učinkovitost in varnost

Uporaba zdravila ABILIFY raztopina za injiciranje pri agitaciji pri shizofreniji ali bipolarni motnji I
V dveh kratkotrajnih (24-urnih) s placebom nadzorovanih preskušanjih, ki sta vključevali 554 odraslih bolnikov s shizofrenijo, pri katerih so bile prisotne agitacija in vedenjske motnje, je bilo zdravilo ABILIFY raztopina za injiciranje povezano s statistično pomembnim izboljšanjem agitacije/vedenjskih simptomov v primerjavi s placebom in primerljiv s haloperidolom.

V enem kratkotrajnem (24-urnem) s placebom nadzorovanim preskušanju, ki je vključevalo 291 bolnikov z bipolarno motnjo, pri katerih so bile prisotne agitacija in vedenjske motnje, je bilo zdravilo ABILIFY raztopina za injiciranje ABILIFY povezano s statistično pomembnim izboljšanjem agitacije/vedenjskih simptomov v primerjavi s placebom in je bilo podobno, kot pri primerjalni skupini z lorazepamom. Ugotovljeno povprečno izboljšanje od izhodišča po ocenjevalni lestvici PANSS za komponento razburjenja je bilo po dveh urah (primarni opazovani dogodek) pri bolnikih, ki so prejeli placebo 5,8, pri bolnikih, ki so prejeli lorazepam 9,6 in pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ABILIFY raztopina za injiciranje 8,7. V analizi podpopulacije z mešanimi epizodami in bolnikov s hudo agitacijo so opazili podoben vzorec učinkovitosti, kot pri splošni populaciji, vendar statistične pomembnosti zaradi premajhnega vzorca ni bilo mogoče dokazati.

Uporaba peroralnega aripiprazola pri shizofreniji

V treh kratkotrajnih (4- do 6-tedenskih) s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 1.228 shizofrenih odraslih bolnikih, ki so imeli pozitivne ali negativne simptome, je peroralni aripiprazol dosegel statistično pomembno večje izboljšanje psihotičnih simptomov kot placebo.

Aripiprazol učinkovito vzdržuje klinično izboljšanje med nadaljevalnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih, pri katerih se pokaže začetni odziv na zdravljenje. V preskušanju, nadzorovanem s haloperidolom, je bil delež odzivnih bolnikov, pri katerih se je odziv na zdravilo ohranil po 52 tednih, v obeh skupinah podoben (peroralni aripiprazol 77 % in haloperidol 73 %). Skupni delež dokončanja je bil pri bolnikih, ki so dobivali peroralni aripiprazol, pomembno večji (43 %) kot pri tistih, ki so dobivali peroralni haloperidol (30 %). Dejanske ocene po ocenjevalnih lestvicah (vključno s PANSS in lestvico *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* [MADRS]), ki so predstavljale sekundarne opazovane dogodke, so pokazale pomembno izboljšanje v primerjavi s haloperidolom.

V 26-tedenskem, s placebom nadzorovanim preskušanju stabiliziranih odraslih bolnikov s kronično shizofrenijo je bilo zmanjšanje deleža recidivov pri peroralnem aripiprazolu pomembno večje: v skupini, ki je prejela aripiprazol peroralno, jih je bilo 34 %, v tisti, ki je dobivala placebo, pa 57 %.

Zvečanje telesne mase

Klinična preskušanja niso pokazale, da bi peroralni aripiprazol povzročil klinično pomembno zvečanje telesne mase. Izvedena je bila 26-tedenska z olanzapinom nadzorovana, dvojno slepa multinacionalna študija shizofrenije s 314 odraslimi bolniki; primarni opazovani dogodek je bilo zvečanje telesne mase. V tej študiji je bilo zvečanje telesne mase vsaj 7 % nad izhodiščno vrednostjo (tj. za vsaj 5,6 kg pri povprečni izhodiščni masi ~ 80,5 kg) pomembno redkejšo pri bolnikih, ki so prejeli peroralni aripiprazol, (n = 18 ali 13 % ocenljivih bolnikov) kot pri tistih, ki so prejeli peroralni olanzapin (n = 45 ali 33 % ocenljivih bolnikov).

Vrednosti lipidov

Združena analiza vrednosti lipidov v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih ni pokazala, da bi aripiprazol klinično pomembno spremenil vrednosti skupnega holesterola, trigliceridov, lipoproteinov velike gostote (HDL) in lipoproteinov majhne gostote (LDL).

Prolaktin

V vseh preskušanjih in pri vseh odmerkih aripiprazola so ocenili ravni prolaktina (n = 28.242). Pojavnost hiperprolaktinemije ali zvišane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom (0,3 %), je bila podobna tisti pri skupini s placebom (0,2 %). Mediana časa do pojava je bila za bolnike, ki so prejeli aripiprazol, 42 dni, mediana trajanja pa 34 dni.

Pojavnost hipoprolaktinemije ali znižane ravni prolaktina v serumu pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom, je bila 0,4 % v primerjavi s skupino s placebom (0,02 %). Mediana časa do pojava je bila 30 dni za bolnike, ki so prejeli aripiprazol mediana trajanja pa 194 dni.

Uporaba peroralnega aripiprazola pri maničnih epizodah pri bipolarni motnji I

V dveh 3-tedenskih s placebom nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja s fleksibilnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I se je po 3 tednih pokazalo, da je aripiprazol pri zmanjšanju maničnih simptomov učinkovitejši od placeba. V ta preskušanja so bili vključeni bolniki s psihotičnimi simptomi ali brez njih in s hitrim cikličnim potekom ali brez njega.

V enem 3-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju samostojnega zdravljenja s fiksnim odmerkom pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I aripiprazol ni bil učinkovitejši od placeba.

V dveh 12-tedenskih s placebom in učinkovino nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja pri bolnikih z manično ali mešano epizodo pri bipolarni motnji I s psihotičnimi simptomi ali brez njih se je po 3 tednih pokazalo, da je aripiprazol učinkovitejši od placeba. Po 12 tednih je bilo vzdrževanje učinka podobno kot pri litiju ali haloperidolu. V 12. tednu je bil delež bolnikov s simptomatsko remisijo manije pri uporabi aripiprazola podoben kot pri uporabi litija ali haloperidola.

V 6-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I s psihotičnimi simptomi ali brez njih, ki so bili po 2 tednih pri terapevtskih koncentracijah v serumu deloma neodzivni na samostojno zdravljenje z litijem ali valproatom, se je po uvedbi aripiprazola kot dodatnega zdravila povečala učinkovitost pri zmanjšanju maničnih simptomov v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z litijem ali valproatom.

V 26-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju, ki mu je sledil 74-tedenski podaljšek, je bil pri bolnikih z manijo, pri katerih je bila z aripiprazolom med stabilizacijsko fazo pred randomizacijo dosežena remisija, aripiprazol učinkovitejši od placeba pri preprečevanju ponovitve bipolarnе motnje, predvsem pri preprečevanju ponovnega pojava manije, pri preprečevanju ponovnega pojava depresije pa ni bil učinkovitejši od placeba.

V 52-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s trenutno manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I, pri katerih je bila pri dodatnem zdravljenju z aripiprazolom (v odmerku od 10 mg/dan do 30 mg/dan) dodatno k litiju ali valproatu dosežena trajna remisija, ki je trajala 12 zaporednih tednov (skupna ocena 12 ali manj po lestvicah *Young Mania Rating Scale* [YMRS] in MADRS), se je dodatno zdravljenje z aripiprazolom izkazalo za učinkovitejše od dodatka placeba, s

46 % zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti (RO) 0,54) za ponovitev bipolarnе motnje in 65 % zmanjšanjem tveganja (razmerje ogroženosti (RO) 0,35) za ponovitev manične epizode, pri preprečevanju ponovitve depresivne epizode pa se dodatno zdravljenje z aripiprazolom ni izkazalo za boljše od placeba. Dodatno zdravljenje z aripiprazolom se je izkazalo za boljše od placeba tudi pri sekundarnem merilu izida, oceni resnosti boleznι (SOI, *Severity of Illness*; manija) po lestvici globalnega kliničnega vtisa glede na stopnjo bipolarnе motnje (CGI-BP, *Clinical Global Impression - Bipolar version*). V tem preskušanju so raziskovalci bolnike najprej razporedili na odprto zdravljenje samo z litijem ali valproatom, da bi preverili za delno neodzivnostjo. Bolniki so bili nato stabilizirani z aripiprazolom v z istim stabilizatorjem razpoloženja za vsaj 12 zaporednih tednov. Stabilizirane bolnike so nato randomizirali, tako da so nadaljevali zdravljenje z istim stabilizatorjem razpoloženja in dvojno slepo uporabo aripiprazola ali placeba. V randomizirani fazi so tako ovrednotili štiri podskupine stabilizatorjev razpoloženja: aripiprazol + litij, aripiprazol + valproat, placebo + litij in placebo + valproat. Po Kaplan-Meierjevi metodi izračunani deleži ponovitev katere koli razpoloženske epizode pri uporabi dodatnega zdravila so bili 16 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + litij in 18 % pri uporabi kombinacije aripiprazol + valproat v primerjavi s 45 % pri kombinaciji placebo + litij ter 19 % pri kombinaciji placebo + valproat.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ABILIFY za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju shizofrenije in bipolarnе afektivne motnje (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intramuskularni aplikaciji enega odmerka aripiprazola zdravim preskušancih je bila absorpcija dobra. Absolutna biološka uporabnost je 100-odstotna. Prvi 2 uri po intramuskularnem injiciranju je vrednost AUC aripiprazola za 90 % večja od vrednosti AUC po prejemu istega odmerka v obliki tablet. Sistemska izpostavljenost je na splošno enaka pri obeh farmacevtskih oblikah. V dveh študijah pri zdravih preskušancih so bile največje koncentracije v plazmi dosežene v povprečju eno oziroma 3 ure po prejemu odmerka.

Porazdelitev

Na podlagi rezultatov preskušanj s peroralnim aripiprazolom, se ta obsežno porazdeli po telesu in ima navidezni volumen porazdelitve 4,9 l/kg, kar kaže na izdatno zunajžilno porazdelitev. V terapevtskih koncentracijah je več kot 99 % aripiprazola in dehidroaripiprazola vezanega na beljakovine v serumu, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se izdatno presnavlja v jetrih, v prvi vrsti po treh biotransformacijskih poteh: z dehidrogenacijo, hidroksilacijo in N-dealkilacijo. Na podlagi študij *in vitro* so za dehidrogenacijo in hidroksilacijo aripiprazola odgovorni encimi CYP3A4 in CYP2D6, N-dealkilacijo pa katalizira CYP3A4. Aripiprazol je glavna oblika zdravila v sistemskem obtoku. V stanju dinamičnega ravnovesja predstavlja aktivni presnovek dehidroaripiprazol približno 40 % AUC aripiprazola v plazmi.

Izločanje

Pri osebah, ki dobro presnavljajo s CYP2D6, je srednji razpolovni čas izločanja aripiprazola približno 75 ur, pri osebah, ki s CYP2D6 slabo presnavljajo, pa približno 146 ur.

Celotni telesni očistek aripiprazola je 0,7 ml/min/kg in je v prvi vrsti hepatičen.

Po enem samem peroralnem odmerku aripiprazola, označenega s [¹⁴C], se je približno 27 % aplicirane radioaktivnosti izločilo z urinom in približno 60 % v blatu. Manj kot 1 % aripiprazola se je

nespremenjenega izločilo v urinu in približno 18 % se ga je nespremenjenega izločilo v blatu.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starostniki

Farmakokinetika aripiprazola se pri zdravih starejših in mlajših odraslih preiskovancih ne razlikuje. Tudi v populacijski farmakokinetični analizi pri shizofrenih bolnikih niso zaznali učinka starosti.

Spol

Farmakokinetika aripiprazola pri zdravih preiskovancih se ne razlikuje od tiste pri zdravih preiskovankah. Prav tako med spoloma ni bilo opaznih razlik v populacijski farmakokinetični analizi shizofrenih bolnikov.

Kajenje

Populacijska farmakokinetična raziskava peroralnega aripiprazola ni pokazala klinično pomembnih vplivov kajenja na farmakokinetiko aripiprazola.

Rasa

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih učinkov rase na farmakokinetiko aripiprazola.

Ledvična okvara

Ugotovljeno je, da so farmakokinetične lastnosti aripiprazola in dehidroaripiprazola pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic podobne kot pri mladih zdravih preiskovancih.

Jetrna okvara

Raziskava z enim samim odmerkom pri preiskovancih z različno stopnjo jetrne ciroze (razredi A, B in C po Child-Pughu) ni pokazala pomembnega jetrne okvare na farmakokinetiko aripiprazola in dehidroaripiprazola, čeprav je raziskava vključevala samo 3 bolnike z jetrno cirozo razreda C, kar ne zadošča za sklepe o njihovi presnovni zmožnosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podgane in opice so ponavljajoče se odmerke aripiprazola v obliki raztopine za injiciranje dobro prenašale (sistemska izpostavljenost (AUC) je bila pri podganah za 15-krat, pri opicah pa za 5-krat večja od izpostavljenosti človeka po največjem priporočenem intramuskularnem odmerku (30 mg)), neposredne toksičnosti za ciljne organe pa niso opazili. Pri izpostavljenosti mater, ki je bila 15-krat (podgane) in 29-krat (kunjice) večja od izpostavljenosti človeka pri 30 mg odmerku pri študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja po intravenskem dajanju niso ugotovili novih varnostnih pomislekov.

Predklinični podatki o varnosti peroralnega aripiprazola na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksikološko pomembne učinke so opazili samo pri odmerkih ali izpostavljenosti, ki je močno preseгла največje odmerke ali izpostavljenost pri človeku; to kaže, da so ti učinki za klinično uporabo le omejenega pomena ali celo nepomembni. Med njimi so bili: od odmerka odvisni adrenokortikalni toksični učinki (kopičenje pigmenta lipofuscina in/ali izguba parenhimskih celic) pri podganah po 104 tednih odmerjanja od 20 mg/kg/dan do 60 mg/kg/dan (od 3- do 10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka) ter zvečana pogostnost adrenokortikalnih karcinomov in kombiniranih adrenokortikalnih adenomov/karcinomov pri podganjih samicah ob odmerjanju 60 mg/kg/dan (10-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Največja netumorogena izpostavljenost samic podgan je bila 7-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku.

Dodatna ugotovitev je bila holelitiaza zaradi precipitacije sulfatnih konjugatov hidroksipresnovkov

aripirazola v žolču opic po ponavljajočem odmerjanju od 25 mg/kg/dan do 125 mg/kg/dan (1- do 3-kratna srednja AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku ali 16- do 81-kratni največji priporočeni odmerek za človeka glede na mg/m²). Koncentracija sulfatnih konjugatov hidroksiaripirazola v človeškem žolču v 39-tedenski študiji ob največjem priporočenem odmerku pa je bila 30 mg na dan le 6 % koncentracije v žolču pri opicah ter je bila bistveno pod mejo (6 %) njihove topnosti *in vitro*.

Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki pri mladih podganah in psih je bil profil toksičnosti aripirazola primerljiv s profilom toksičnosti pri odraslih živalih. Nevrotoksičnih učinkov ali neželenih učinkov na razvoj niso opazili.

Na podlagi celotnega spektra standardnih preskusov genotoksičnosti je bilo ocenjeno, da aripirazol ni genotoksičen. Aripirazol v raziskavah reprodukcijskih toksičnih učinkov ni prizadel plodnosti. Razvojne toksične učinke, vključno z od odmerka odvisno zapozneno fetalno osifikacijo in možnimi teratogenimi učinki, so pri podganah opazili v odmerkih, ki so povzročili subterapevtsko izpostavljenost (na podlagi AUC), in pri kuncih v odmerkih, ki so povzročili izpostavljenost 3- in 11-kratne srednje AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob največjem priporočenem kliničnem odmerku. Učinki, toksični za mater, so se pojavili pri odmerkih, podobnih tistim, ki so izzvali razvojne toksične učinke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev sulfobutilbetadeksat (SBECD)
vinska kislina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev
Po odprtju: zdravilo uporabite nemudoma po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena škatla vsebuje 1 vialo za enkratno uporabo iz stekla tipa I, zaprto z zamaškom iz butilne gume in aluminijasto odtržno zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/276/036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. junij 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 4. junij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

ABILIFY 5 mg tablete
aripiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg aripiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: laktoza monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Tablete

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
49 × 1 tableta
56 × 1 tableta
98 × 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

abilify 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 5 mg tablete
aripiprazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

ABILIFY 10 mg tablete
aripiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg aripiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: laktoza monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Tablete

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
49 × 1 tableta
56 × 1 tableta
98 × 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

abilify 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 10 mg tablete
aripiprazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

ABILIFY 15 mg tablete
aripiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg aripiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: laktoza monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Tablete

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
49 × 1 tableta
56 × 1 tableta
98 × 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

abilify 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 15 mg tablete
aripiprazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

ABILIFY 30 mg tablete
aripiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg aripiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: laktoza monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Tablete

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
49 × 1 tableta
56 × 1 tableta
98 × 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

abilify 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 30 mg tablete
aripiprazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete
aripiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg aripiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam in laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Orodisperzibilne tablete

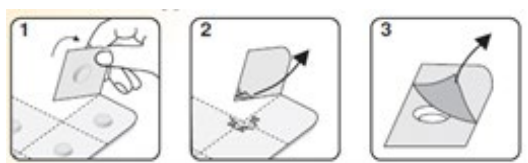
14 × 1 orodisperzibilna tableta

28 × 1 orodisperzibilna tableta

49 × 1 orodisperzibilna tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 orodisperzibilna tableta)
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 orodisperzibilna tableta)
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 orodisperzibilna tableta)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

abilify 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete
aripiprazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete
aripiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg aripiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam in laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Orodisperzibilne tablete

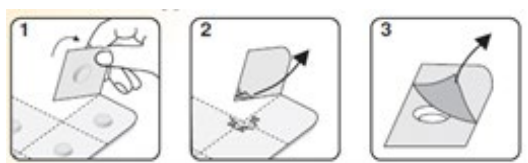
14 × 1 orodisperzibilna tableta

28 × 1 orodisperzibilna tableta

49 × 1 orodisperzibilna tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 orodisperzibilna tableta)
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 orodisperzibilna tableta)
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 orodisperzibilna tableta)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

abilify 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete
aripiprazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete
aripiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg aripiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam in laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Orodisperzibilne tablete

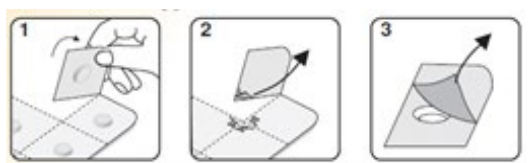
14 × 1 orodisperzibilna tableta

28 × 1 orodisperzibilna tableta

49 × 1 orodisperzibilna tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 orodisperzibilna tableta)
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 orodisperzibilna tableta)
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 orodisperzibilna tableta)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

abilify 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete
aripiprazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

BESEDILO NA ŠKATLI IN PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 1 mg/ml peroralna raztopina
aripiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje 1 mg aripiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje fruktozo, saharozo, E 218 in E 216.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Peroralna raztopina

50 ml peroralne raztopine
150 ml peroralne raztopine
480 ml peroralne raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:
Porabite v 6 mesecih po prvem odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zunanja ovojnina:

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/276/033 - 50-ml platenka
EU/1/04/276/034 - 150-ml platenka
EU/1/04/276/035 - 480-ml platenka

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zunanja ovojnina: abilify 1 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

ABILIFY 7,5 mg/ml raztopina za injiciranje
aripiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 7,5 mg aripiprazola. Viala vsebuje 9,75 mg v 1,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev sulfobutilbetadeksat, vinsko kislino, natrijev hidroksid in vodo za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

1 viala
9,75 mg / 1,3 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/276/036

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ABILIFY 7,5 mg/ml raztopina za injiciranje
aripiprazol

i.m. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

9,75 mg / 1,3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ABILIFY 5 mg tablete
ABILIFY 10 mg tablete
ABILIFY 15 mg tablete
ABILIFY 30 mg tablete

aripiprazol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ABILIFY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ABILIFY
3. Kako jemati zdravilo ABILIFY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ABILIFY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ABILIFY in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ABILIFY vsebuje učinkovino aripiprazol in spada v skupino zdravil, imenovanih antipsihotiki. Uporablja se pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več, za zdravljenje bolezni s simptomi, kakršni so slišanje, videnje ali zaznavanje stvari, ki jih v resnici ni, sumničavost, zmotna prepričanja, nepovezan govor in vedenje ter čustvena praznost. Osebe s to boleznijo imajo lahko tudi občutke potrtosti, krivde, tesnobe ali napetosti.

Zdravilo ABILIFY uporabljamo za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 13 let in več, ki imajo težave s simptomi, kot so evforično razpoloženje, pretirana energija, zmanjšana potreba po spanju, hitro govorjenje s prehitvejočimi mislimi in občasno huda razdražljivost. Zdravilo tudi preprečuje ponovitve bolezni pri odraslih bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom ABILIFY.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ABILIFY

Ne jemljite zdravila ABILIFY

- če ste alergični na aripiprazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila ABILIFY se posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem z aripiprazolom so poročali o samomorilnih mislih in samomorilnem vedenju. Če imate misli ali občutke o samopoškodovanju, o tem takoj obvestite zdravnika.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ABILIFY morate zdravniku povedati, če:

- imate visok krvni sladkor (značilni simptomi so prekomerna žeja, izločanje velikih količin urina, povečanje apetita in šibkost) ali sladkorno bolezen v družini,
- imate epileptične krče (konvulzije), saj bo zdravnik v tem primeru morda želel natančneje

- spremljati vaše stanje,
- imate nehotne, neredne gibe mišic, zlasti na obrazu,
 - imate srčno-žilne bolezni (bolezni srca in ožilja), srčno-žilne bolezni v družini, možgansko kap ali »malo« kap, nenormalen krvni tlak,
 - imate krvne strdke ali težave s krvnimi strdki v družini; antipsihotike namreč povezujejo z nastajanjem krvnih strdkov,
 - ste kdaj imeli težave s pretiranim hazardiranjem.

Če opazite povečevanje telesne mase, pojav neobičajnih gibov, pretirano zaspanost, ki vpliva na običajne dnevne aktivnosti, težave s požiranjem ali znake alergije, to povejte zdravniku.

Če ste starejši bolnik in imate demenco (slabšanje spomina in drugih duševnih sposobnosti), morate vi ali vaš skrbnik/sorodnik zdravniku povedati, če ste kdaj imeli možgansko kap ali "malo" kap.

Če imate misli ali občutke o samopoškodovanju, to nemudoma povejte zdravniku. Med zdravljenjem z aripiprazolom so poročali o samomorilnih mislih in samomorilnem vedenju.

Če se pojavi togost ali neprožnost mišic z zvišano telesno temperaturo, znojenjem, spremembo duševnega stanja ali zelo hitrim ali nepravilnim srčnim utripom, to nemudoma povejte zdravniku.

Obvestite zdravnika, če vi sami ali vaša družina/skrbnik opazite, da se pri vas razvija nagnjenje ali želja po vedenju, ki za vas ni običajno, in se ne morete upreti impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim. To se imenuje motnja nadzora impulzov, v katero štejemo vedenja, kot so odvisnost od hazardiranja, čezmerno uživanje hrane ali trošenje denarja, nenormalno povečan libido ali čezmerna prisotnost misli na spolnost ali spolnih občutkov.

Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerke ali ukiniti zdravilo.

Aripiprazol lahko povzroči zaspanost, padec krvnega tlaka v stoječem položaju, omotico in spremembe v sposobnosti gibanja in ravnotežja, kar lahko privede do padcev. Potrebna je previdnost, zlasti če ste starejši ali oslabei bolnik.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 13 let. Varnost in učinkovitost tega zdravila pri teh bolnikih nista znani.

Druga zdravila in zdravilo ABILIFY

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravila za zniževanje krvnega tlaka: zdravilo ABILIFY lahko okrepi učinek zdravil, ki se uporabljajo za zniževanje krvnega tlaka. Če jemljete zdravila za uravnavanje krvnega tlaka, tega ne pozabite povedati zdravniku.

Če zdravilo ABILIFY jemljete z nekaterimi drugimi zdravili, bo zdravnik morda moral spremeniti vaš odmerek zdravila ABILIFY ali drugih zdravil. Zlasti je pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete naslednja zdravila:

- zdravila proti motnjam srčnega ritma (kot so kinidin, amiodaron, flekainid),
- antidepresive ali zeliščne pripravke proti depresiji in tesnobi (kot so fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, šentjanževka),
- zdravila proti glivicam (kot sta ketokonazol, itrakonazol),
- določena zdravila za zdravljenje okužbe s HIV (kot so efavirenz, nevirapin, zaviralci proteaz, npr. indinavir, ritonavir),
- antikonvulzive, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije (kot so karbamazepin, fenitoin, fenobarbital),
- določene antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze (rifabutin, rifampicin).

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke ali zmanjšajo učinek zdravila ABILIFY. Če opazite kakršen koli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom ABILIFY, obiščite zdravnika.

Zdravila, ki povečajo raven serotonina, navadno uporabljamo za bolezni, kot so depresija, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja (OCD- obsessive compulsive disorder) in socialna fobija ter tudi za migrene in bolečine:

- triptane, tramadol in triptofan navadno uporabljamo za bolezni, kot so depresija, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja (OCD) in socialna fobija ter tudi za migrene in bolečine,
- selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI) (kot sta paroksetin in fluoksetin) uporabljamo za depresijo, OCD, paniko in anksioznost,
- druge antidepresive (kot sta venlafaksin in triptofan) uporabljamo za hudo depresijo,
- triciklične antidepresive (kot sta klomipramin in amitriptilin) uporabljamo za depresijo,
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*) kot pripravek rastlinskega izvora uporabljamo za blage oblike depresije,
- zdravila proti bolečinam (kot sta tramadol in petidin) uporabljamo za ublažitev bolečine,
- triptane (kot sta sumatriptan in zolmitriptan) uporabljamo za zdravljenje migrene.

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke. Če opazite kakršen koli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom ABILIFY, obiščite zdravnika.

Zdravilo ABILIFY skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

To zdravilo lahko jemljete ne glede na obroke.

Alkohol se je treba izogibati.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Pri novorojenih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo ABILIFY, se lahko pojavijo naslednji simptomi: tresenje, okornost ali šibkost mišic, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in motnje hranjenja. Če pri otroku opazite kateregakoli od teh simptomov, se obrnite na zdravnika.

Če jemljete zdravilo ABILIFY, vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi glede dojenja z upoštevanjem prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas. Odločite se samo za zdravljenje ali samo za dojenje. Če jemljete to zdravilo, se z zdravnikom posvetujte o najprimernejših načinih hranjenja otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem s tem zdravilom se lahko pojavijo omotica in težave z vidom (glejte poglavje 4). To je treba upoštevati, ko je potrebna popolna zbranost, npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanja strojev.

Zdravilo ABILIFY vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo ABILIFY

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za odrasle je 15 mg enkrat na dan, vendar vam zdravnik lahko predpiše nižji

ali višji odmerki, do največ 30 mg enkrat na dan.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravnik lahko predpiše to zdravilo v nizkem začetnem odmerku v obliki peroralne raztopine (tekočine).

Odmerek lahko nato postopoma povečuje do **priporočenega odmerka za mladostnike, ki je 10 mg enkrat na dan**. Zdravnik vam lahko predpiše manjši ali večji odmerek. Največji odmerek je 30 mg enkrat na dan.

Če menite, da je učinek zdravila ABILIFY premočan ali prešibak, to povejte zdravniku ali farmacevtu.

Zdravilo ABILIFY poskušajte vzeti vsak dan ob istem času. Ni pomembno, ali tableto vzamete s hrano ali brez nje, vedno pa jo vzemite z vodo in jo pogoltnite celo.

Tudi če se počutite bolje, ne spreminjajte dnevnega odmerka in ne nehajte jemati zdravila ABILIFY, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ABILIFY, kot bi smeli

Če ugotovite, da ste vzeli več zdravila ABILIFY, kot vam je priporočil zdravnik (ali če je vaše zdravilo ABILIFY vzela kdo drug), se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ga ne morete dobiti, pojdite v najbližjo bolnišnico in škatlo z zdravilom vzemite s seboj.

Bolniki, ki so vzeli večji odmerek aripiprazola, kot bi smeli, so imeli naslednje simptome:

- hitro bitje srca, vznemirjenost/agresivnost, težave pri govoru,
- nenavadne gibe (zlati mišic obraza ali jezika) in zmanjšano stopnjo zavesti.

Drugi simptomi lahko vključujejo:

- akutno zmedenost, krče (epilepsijo), komo, kombinacijo zvišane telesne temperature, hitrega dihanja, znojenja,
- okorelost mišic in omočnost ali zaspanost, upočasnjeno dihanje, dušenje, visok ali nizek krvni tlak, motnje srčnega ritma.

Če imate kateri koli omenjeni simptom, se takoj obrnite na zdravnika ali bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo ABILIFY

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, vendar ne vzemite dveh odmerkov istega dne.

Če prenehate jemati zdravilo ABILIFY

Čeprav se počutite bolje, zdravljenja ne smete prekiniti. Pomembno je, da zdravilo ABILIFY jemljete tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- sladkorna bolezen,
- težave s spanjem,
- občutek tesnobe,
- občutek nemira in nezmožnost biti ali sedeti pri miru,
- akatizija (neprijeten občutek notranjega nemiru in nujna potreba po nenehnem gibanju),
- neobvladljivo trzanje, krčeviti gibi,

- drgetanje,
- glavobol,
- utrujenost,
- zaspanost,
- omotičnost,
- tresenje in zamegljen vid,
- zmanjšano ali oteženo odvajanje blata,
- prebavne motnje,
- slabost,
- večja količina sline v ustih kot običajno,
- bruhanje,
- občutek utrujenosti.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zvišane ali znižane ravni hormona prolaktina v krvi,
- visok krvni sladkor,
- depresija,
- spremenjeno ali povečano zanimanje za spolnost,
- neobvladljivi gibi ust, jezika in udov (tardivna diskinezija),
- bolezen mišic, ki povzroča krčenje mišic (distonija),
- nemirne noge,
- dvojni vid,
- občutljivost oči na svetlobo,
- pospešen srčni utrip,
- znižanje krvnega tlaka ob vstajanju, ki lahko povzroči vrtoглаvico, omotico ali izgubo zavesti,
- kolcanje.

Od začetka trženja peroralnega aripiprazola so poročali o naslednjih neželenih učinkih; njihova pogostnost pa ni znana:

- nizka raven belih krvnih celic,
- nizka raven krvnih ploščic,
- alergijska reakcija (npr. oteklost ust, jezika, obraza in žrela, srbenje, izpuščaji),
- pojav sladkorne bolezni (diabetesa) ali njeno poslabšanje, ketoacidoza (ketoni v krvi in urinu) ali koma,
- visoka raven sladkorja v krvi,
- prenizka količina natrija v krvi,
- izguba apetita (neješčnost),
- hujšanje,
- povečanje telesne mase,
- samomorilne misli, poskus samomora in samomor,
- agresivnost,
- vznemirjenost,
- živčnost,
- kombinacija zvišane telesne temperature, togosti mišic, hitrega dihanja, znojenja, zmanjšane ravni zavesti in nenadne spremembe krvnega tlaka ter hitrosti srčnega utripa, omedlevica (nevroleptični maligni sindrom),
- epileptični napadi,
- serotoninški sindrom (reakcija, ki lahko povzroči močan občutek sreče, omotico, okornost, nemir, občutek pijanosti, zvišano telesno temperaturo, znojenje in togost mišic),
- motnje govora,
- fiksacija očesnih zrkel,
- nenadna nepojasnjena smrt,
- nepravilno bitje srca, ki lahko ogrozi življenje,
- srčni infarkt,
- počasnejše bitje srca,

- krvni strdki v venah, zlasti v venah nog (simptomi vključujejo oteklino, bolečino in rdečino noge), ki lahko potujejo po krvnih žilah v pljuča in povzročijo bolečino v prsih in težave z dihanjem (če opazite katerega od navedenih simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč),
 - visok krvni tlak,
 - izguba zavesti,
 - naključno vdihavanje hrane s tveganjem za pljučnico (okužba pljuč),
 - krči mišic v grlu,
 - vnetje trebušne slinavke,
 - težave pri požiranju,
 - driska,
 - nelagodje v trebuhu,
 - nelagodje v želodcu,
 - odpoved jeter,
 - vnetje jeter,
 - porumenelost kože in očesnih beločnic,
 - primeri nenormalnih izvidov laboratorijskih jetrnih preiskav,
 - kožni izpuščaji,
 - občutljivost kože na svetlobo,
 - plešavost,
 - čezmerno potenje,
 - resna alergijska reakcija, na primer reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Sindrom DRESS se v začetku pojavi v obliki gripi podobnih simptomov z izpuščajem na obrazu, nato v obliki razširjenega izpuščaja, visoke telesne temperature, povečanih bezgavk, zvišanih vrednosti jetrnih encimov v krvnih preiskavah in zvečanju določene vrste belih krvnih celic (eozinofilija),
 - nenormalna razgradnja mišic, ki lahko povzroči težave z ledvicami,
 - bolečine v mišicah,
 - togost,
 - nehotno uhajanje urina (inkontinenca),
 - težave pri odvajanju urina,
 - odtegnitveni simptomi pri novorojenčkih v primeru izpostavljenosti zdravilu v času nosečnosti,
 - dolgotrajna in/ali boleča erekcija,
 - težave z uravnavanjem jedrne telesne temperature ali pregretje,
 - bolečina v prsih,
 - zatekanje rok, gležnjev ali stopal,
 - krvne preiskave: nihanje ravnih sladkorja v krvi, zvišana raven glikoziliranega hemoglobina,
 - nezmožnost upreti se impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim, kot so:
 - močna želja po čezmernem hazardiranju ne glede na posledice za vas ali za družino,
 - spremenjeno ali povečano spolno zanimanje in vedenje, ki vam ali drugim povzroča znatno zaskrbljenost, na primer povečan libido,
 - čezmerno nakupovanje ali trošenje denarja, ki ju ne morete nadzorovati,
 - prenajedanje (uživanje velikih količin hrane v kratkem obdobju) ali kompulzivno uživanje hrane (uživanje večjih količin hrane od normalnih in več, kot je potrebno za potešitev lakote),
 - nagnjenost k tavanju.
- Povejte zdravniku, če opazite katero od navedenih vedenjskih sprememb. Z vami se bo pogovoril o načinih obvladovanja ali zmanjšanja simptomov.

Pri starejših bolnikih z demenco so med jemanjem aripiprazola poročali o več smrtnih primerih. Poleg tega so poročali tudi o primerih možganske kapi ali "male" kapi.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri mladostnikih, starih 13 let in starejših, so bili po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom pri odraslih, z izjemo naslednjih: zaspanost, nenadzorovani trzaji ali nehotni gibi, nemirnost in utrujenost, ki so bili zelo pogosti (prisotni pri več kot 1 od 10 bolnikov), ter bolečina v zgornjem predelu trebuha, suha usta, hiter srčni utrip, povečanje telesne mase, povečan apetit, trzanje

mišic, nenadzorovano gibanje udov in omotica, še posebej pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, ki so bili pogosti (prisotni pri več kot 1 od 100 bolnikov).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ABILIFY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na škatli poleg oznake "Upor. do:" ali "Uporabno do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ABILIFY

- Učinkovina je aripiprazol.
Ena tableta vsebuje 5 mg aripiprazola.
Ena tableta vsebuje 10 mg aripiprazola.
Ena tableta vsebuje 15 mg aripiprazola.
Ena tableta vsebuje 30 mg aripiprazola.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat.

Obloga tablete

ABILIFY 5 mg tablete:	indigotin (E 132)
ABILIFY 10 mg tablete:	rdeči železov oksid (E 172)
ABILIFY 15 mg tablete:	rumeni železov oksid (E 172)
ABILIFY 30 mg tablete:	rdeči železov oksid (E 172)

Izgled zdravila ABILIFY in vsebina pakiranja

Tablete ABILIFY 5 mg so pravokotne in modre, označene z »A-007« na eni strani in »5« na drugi.
Tablete ABILIFY 10 mg so pravokotne in rožnate, označene z »A-008« na eni strani in »10« na drugi.
Tablete ABILIFY 15 mg so okrogle in rumene, označene z »A-009« na eni strani in »15« na drugi.
Tablete ABILIFY 30 mg so okrogle in rožnate, označene z »A-011« na eni strani in »30« drugi.

Zdravilo ABILIFY tablete je na voljo v perforiranih pretisnih omotih v škatlah, ki vsebujejo po 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 ali 98 × 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

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

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

France

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 (0) 8 545 286 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete
ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete
ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete

aripiprazol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ABILIFY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ABILIFY
3. Kako jemati zdravilo ABILIFY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ABILIFY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ABILIFY in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ABILIFY vsebuje učinkovino aripiprazol in spada v skupino zdravil, imenovanih antipsihotiki. Uporablja se pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več, za zdravljenje bolezni s simptomi, kakršni so slišanje, videnje ali zaznavanje stvari, ki jih v resnici ni, sumničavost, zmotna prepričanja, nepovezan govor in vedenje ter čustvena praznost. Osebe s to boleznijo imajo lahko tudi občutke potrtosti, krivde, tesnobe ali napetosti.

Zdravilo ABILIFY uporabljamo za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 13 let in več, ki imajo težave s simptomi, kot so evforično razpoloženje, pretirana energija, zmanjšana potreba po spanju, hitro govorjenje s prehitevajočimi mislimi in občasno huda razdražljivost. Zdravilo tudi preprečuje ponovitve bolezni pri odraslih bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom ABILIFY.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ABILIFY

Ne jemljite zdravila ABILIFY

- če ste alergični na aripiprazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila ABILIFY se posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem z aripiprazolom so poročali o samomorilnih mislih in samomorilnem vedenju. Če imate misli ali občutke o samopoškodovanju, o tem takoj obvestite zdravnika.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ABILIFY morate zdravniku povedati, če:

- imate visok krvni sladkor (značilni simptomi so prekomerna žeja, izločanje velikih količin urina, povečanje apetita in šibkost) ali sladkorno bolezen v družini,
- imate epileptične krče (konvulzije), saj bo zdravnik v tem primeru morda želel natančneje spremljati vaše stanje,

- imate nehotne, neredne gibe mišic, zlasti na obrazu,
- imate srčno-žilne bolezni (bolezni srca in ožilja), srčno-žilne bolezni v družini, možgansko kap ali »malo« kap, nenormalen krvni tlak,
- imate krvne strdke ali težave s krvnimi strdki v družini; antipsihotike namreč povezujejo z nastajanjem krvnih strdkov,
- ste kdaj imeli težave s pretiranim hazardiranjem.

Če opazite povečevanje telesne mase, pojav neobičajnih gibov, pretirano zaspanost, ki vpliva na običajne dnevne aktivnosti, težave s požiranjem ali znake alergije, to povejte zdravniku.

Če ste starejši bolnik in imate demenco (slabšanje spomina in drugih duševnih sposobnosti), morate vi ali vaš skrbnik/sorodnik zdravniku povedati, če ste kdaj imeli možgansko kap ali "malo" kap.

Če imate misli ali občutke o samopoškodovanju, to nemudoma povejte zdravniku. Med zdravljenjem z aripiprazolom so poročali o samomorilnih mislih in samomorilnem vedenju.

Če se pojavi togost ali neprožnost mišic z zvišano telesno temperaturo, znojenjem, spremembo duševnega stanja ali zelo hitrim ali nepravilnim srčnim utripom, to nemudoma povejte zdravniku.

Obvestite zdravnika, če vi sami ali vaša družina/skrbnik opazite, da se pri vas razvija nagnjenje ali želja po vedenju, ki za vas ni običajno, in se ne morete upreti impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim. To se imenuje motnja nadzora impulzov, v katero štejemo vedenja, kot so odvisnost od hazardiranja, čezmerno uživanje hrane ali trošenje denarja, nenormalno povečan libido ali čezmerna prisotnost misli na spolnost ali spolnih občutkov.

Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerke ali ukiniti zdravilo.

Aripiprazol lahko povzroči zaspanost, padec krvnega tlaka v stoječem položaju, omotico in spremembe v sposobnosti gibanja in ravnotežja, kar lahko privede do padcev. Potrebna je previdnost, zlasti če ste starejši ali oslabei bolnik.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 13 let. Varnost in učinkovitost tega zdravila pri teh bolnikih nista znani.

Druga zdravila in zdravilo ABILIFY

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravila za zniževanje krvnega tlaka: zdravilo ABILIFY lahko okrepi učinek zdravil, ki se uporabljajo za zniževanje krvnega tlaka. Če jemljete zdravila za uravnavanje krvnega tlaka, tega ne pozabite povedati zdravniku.

Če zdravilo ABILIFY jemljete z nekaterimi drugimi zdravili, bo zdravnik morda moral spremeniti vaš odmerek zdravila ABILIFY ali drugih zdravil. Zlasti je pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete naslednja zdravila:

- zdravila proti motnjam srčnega ritma (kot so kinidin, amiodaron, flekainid),
- antidepresive ali zeliščne pripravke proti depresiji in tesnobi (kot so fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, šentjanževka),
- zdravila proti glivicam (kot sta ketokonazol, itrakonazol),
- določena zdravila za zdravljenje okužbe s HIV (kot so efavirenz, nevirapin, zaviralci proteaz, npr. indinavir, ritonavir),
- antikonvulzive, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije (kot so karbamazepin, fenitoin, fenobarbital),
- določene antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze (rifabutin, rifampicin).

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke ali zmanjšajo učinek zdravila ABILIFY. Če

opazite kakršen koli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom ABILIFY, obiščite zdravnika.

Zdravila, ki povečajo raven serotonina, navadno uporabljamo za bolezni, kot so depresija, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja (OCD- obsessive compulsive disorder) in socialna fobija ter tudi za migrene in bolečine:

- triptane, tramadol in triptofan navadno uporabljamo za bolezni, kot so depresija, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja (OCD) in socialna fobija ter tudi za migrene in bolečine,
- selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI) (kot sta paroksetin in fluoksetin) uporabljamo za depresijo, OCD, paniko in anksioznost,
- druge antidepresive (kot sta venlafaksin in triptofan) uporabljamo za hudo depresijo,
- triciklične antidepresive (kot sta klomipramin in amitriptilin) uporabljamo za depresijo,
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*) kot pripravek rastlinskega izvora uporabljamo za blage oblike depresije,
- zdravila proti bolečinam (kot sta tramadol in petidin) uporabljamo za ublažitev bolečine,
- triptane (kot sta sumatriptan in zolmitriptan) uporabljamo za zdravljenje migrene.

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke. Če opazite kakršen koli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom ABILIFY, obiščite zdravnika.

Zdravilo ABILIFY skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

To zdravilo lahko jemljete ne glede na obroke.

Alkoholu se je treba izogibati.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Pri novorojencih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo ABILIFY, se lahko pojavijo naslednji simptomi: tresenje, okornost ali šibkost mišic, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in motnje hranjenja. Če pri otroku opazite kateregakoli od teh simptomov, se obrnite na zdravnika.

Če jemljete zdravilo ABILIFY, vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi glede dojenja z upoštevanjem prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas. Odločite se samo za zdravljenje ali samo za dojenje. Če jemljete to zdravilo, se z zdravnikom posvetujte o najprimernejših načinih hranjenja otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem s tem zdravilom se lahko pojavijo omotica in težave z vidom (glejte poglavje 4). To je treba upoštevati, ko je potrebna popolna zbranost, npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanja strojev.

Zdravilo ABILIFY vsebuje aspartam

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete: To zdravilo vsebuje 2 mg aspartama v tableti.

ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete: To zdravilo vsebuje 3 mg aspartama v tableti.

ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete: To zdravilo vsebuje 6 mg aspartama v tableti.

Aspartam je vir fenilalanina. **Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo**, redko genetsko bolezen, pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

Zdravilo ABILIFY vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo ABILIFY vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo ABILIFY

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za odrasle je 15 mg enkrat na dan, vendar vam zdravnik lahko predpiše nižji ali višji odmerek, do največ 30 mg enkrat na dan.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravnik lahko predpiše to zdravilo v nizkem začetnem odmerku v obliki peroralne raztopine (tekočine).

Odmerek lahko nato postopoma povečuje do **priporočenega odmerka za mladostnike, ki je 10 mg enkrat na dan**. Zdravnik vam lahko predpiše manjši ali večji odmerek. Največji odmerek je 30 mg enkrat na dan.

Če menite, da je učinek zdravila ABILIFY premočan ali prešibak, to povejte zdravniku ali farmacevtu.

Zdravilo ABILIFY poskušajte vzeti vsak dan ob istem času. Ni pomembno, ali tableto vzamete s hrano ali brez nje.

Pretisnega omota ne odprite, dokler niste pripravljeni, da zdravilo zaužijete. Če želite iz pretisnega omota vzeti eno samo tableto, odprite pakiranje in s pretisnega omota potegnite folijo, da razkrijete tableto. Tablete ne potiskajte skozi folijo, ker jo lahko tako poškodujete. Takoj ko odprete pretisni omot, orodisperzibilno tableto s suhimi rokami primite in celo položite na jezik. Tableta v slini hitro razpade. Orodisperzibilno tableto lahko vzamete s tekočino ali brez nje.

Druga možnost je, da tableto raztopite v vodi in popijete nastalo suspenzijo.

Tudi če se počutite bolje, ne spreminjajte dnevnega odmerka in ne nehajte jemati zdravila ABILIFY, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ABILIFY, kot bi smeli

Če ugotovite, da ste vzeli več zdravila ABILIFY, kot vam je priporočil zdravnik (ali če je vaše zdravilo ABILIFY vzel kdo drug), se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ga ne morete dobiti, pojdite v najbližjo bolnišnico in škatlo z zdravilom vzemite s seboj.

Bolniki, ki so vzeli večji odmerek aripiprazola, kot bi smeli, so imeli naslednje simptome:

- hitro bitje srca, vznemirjenost/agresivnost, težave pri govoru,
- nenavadne gibe (zlati mišic obraza ali jezika) in zmanjšano stopnjo zavesti.

Drugi simptomi lahko vključujejo:

- akutno zmedenost, krče (epilepsijo), komo, kombinacijo zvišane telesne temperature, hitrega dihanja, znojenja,
- okorelost mišic in omočenost ali zaspanost, upočasnjeno dihanje, dušenje, visok ali nizek krvni tlak, motnje srčnega ritma.

Če imate kateri koli omenjeni simptom, se takoj obrnite na zdravnika ali bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo ABILIFY

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, vendar ne vzemite dveh odmerkov istega dne.

Če prenehate jemati zdravilo ABILIFY

Čeprav se počutite bolje, zdravljenja ne smete prekiniti. Pomembno je, da zdravilo ABILIFY jemljete tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- sladkorna bolezen,
- težave s spanjem,
- občutek tesnobe,
- občutek nemira in nezmožnost biti ali sedeti pri miru,
- akatizija (neprijeten občutek notranjega nemiru in nujna potreba po nenehnem gibanju),
- neobvladljivo trzanje, krčeviti gibi,
- drgetanje,
- glavobol,
- utrujenost,
- zaspanost,
- omotičnost,
- tresenje in zamegljen vid,
- zmanjšano ali oteženo odvajanje blata,
- prebavne motnje,
- slabost,
- večja količina sline v ustih kot običajno,
- bruhanje,
- občutek utrujenosti.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zvišane ali znižane ravni hormona prolaktina v krvi,
- visok krvni sladkor,
- depresija,
- spremenjeno ali povečano zanimanje za spolnost,
- neobvladljivi gibi ust, jezika in udov (tardivna diskinezija),
- bolezen mišic, ki povzroča krčenje mišic (distonija),
- nemirne noge,
- dvojni vid,
- občutljivost oči na svetlobo,
- pospešen srčni utrip,
- znižanje krvnega tlaka ob vstajanju, ki lahko povzroči vrtoglavico, omotico ali izgubo zavesti,
- kolcanje.

Od začetka trženja peroralnega aripiprazola so poročali o naslednjih neželenih učinkih; njihova pogostnost pa ni znana:

- nizka raven belih krvnih celic,
- nizka raven krvnih ploščic,
- alergijska reakcija (npr. oteklost ust, jezika, obraza in žrela, srbenje, izpuščaj),
- pojav sladkorne bolezni (diabetesa) ali njeno poslabšanje, ketoacidoza (ketoni v krvi in urinu) ali koma,
- visoka raven sladkorja v krvi,
- prenizka količina natrija v krvi,
- izguba apetita (neješčnost),
- hujšanje,
- povečanje telesne mase,

- samomorilne misli, poskus samomora in samomor,
- agresivnost,
- vznemirjenost,
- živčnost,
- kombinacija zvišane telesne temperature, togosti mišic, hitrega dihanja, znojenja, zmanjšane ravni zavesti in nenadne spremembe krvnega tlaka ter hitrosti srčnega utripa, omedlevica (nevroleptični maligni sindrom),
- epileptični napadi,
- serotoniniski sindrom (reakcija, ki lahko povzroči močan občutek sreče, omotico, okornost, nemir, občutek pijanosti, zvišano telesno temperaturo, znojenje in togost mišic),
- motnje govora,
- fiksacija očesnih zrkel,
- nenadna nepojasnjena smrt,
- nepravilno bitje srca, ki lahko ogrozi življenje,
- srčni infarkt,
- počasnejše bitje srca,
- krvni strdki v venah, zlasti v venah nog (simptomi vključujejo oteklino, bolečino in rdečino noge), ki lahko potujejo po krvnih žilah v pljuča in povzročijo bolečino v prsih in težave z dihanjem (če opazite katerega od navedenih simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč),
- visok krvni tlak,
- izguba zavesti,
- naključno vdihavanje hrane s tveganjem za pljučnico (okužba pljuč),
- krči mišic v grlu,
- vnetje trebušne slinavke,
- težave pri požiranju,
- driska,
- nelagodje v trebuhu,
- nelagodje v želodcu,
- odpoved jeter,
- vnetje jeter,
- porumenelost kože in očesnih beločnic,
- primeri nenormalnih izvidov laboratorijskih jetrnih preiskav,
- kožni izpuščaji,
- občutljivost kože na svetlobo,
- plešavost,
- čezmerno potenje,
- resna alergijska reakcija, na primer reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Sindrom DRESS se v začetku pojavi v obliki gripi podobnih simptomov z izpuščajem na obrazu, nato v obliki razširjenega izpuščaja, visoke telesne temperature, povečanih bezgavk, zvišanih vrednosti jetrnih encimov v krvnih preiskavah in zvečanju določene vrste belih krvnih celic (eozinofilija),
- nenormalna razgradnja mišic, ki lahko povzroči težave z ledvicami,
- bolečine v mišicah,
- togost,
- nehotno uhajanje urina (inkontinenca),
- težave pri odvajanju urina,
- odtegnitveni simptomi pri novorojenčkih v primeru izpostavljenosti zdravilu v času nosečnosti,
- dolgotrajna in/ali boleča erekcija,
- težave z uravnavanjem jedrne telesne temperature ali pregretje,
- bolečina v prsih,
- zatekanje rok, gležnjevi ali stopal,
- krvne preiskave: nihanje ravni sladkorja v krvi, zvišana raven glikoziliranega hemoglobina,
- nezmožnost upreti se impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim, kot so:
 - močna želja po čezmernem hazardiranju ne glede na posledice za vas ali za družino,
 - spremenjeno ali povečano spolno zanimanje in vedenje, ki vam ali drugim povzroča znatno zaskrbljenost, na primer povečan libido,

- čezmerno nakupovanje ali trošenje denarja, ki ju ne morete nadzorovati,
- prenejedanje (uživanje velikih količin hrane v kratkem obdobju) ali kompulzivno uživanje hrane (uživanje večjih količin hrane od normalnih in več, kot je potrebno za potešitev lakote),
- nagnjenost k tavanju.

Povejte zdravniku, če opazite katero od navedenih vedenjskih sprememb. Z vami se bo pogovoril o načinih obvladovanja ali zmanjšanja simptomov.

Pri starejših bolnikih z demenco so med jemanjem aripiprazola poročali o več smrtnih primerih. Poleg tega so poročali tudi o primerih možganske kapi ali "male" kapi.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri mladostnikih, starih 13 let in starejših, so bili po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom pri odraslih, z izjemo naslednjih: zaspanost, nenadzorovani trzaji ali nehotni gibi, nemirnost in utrujenost, ki so bili zelo pogosti (prisotni pri več kot 1 od 10 bolnikov), ter bolečina v zgornjem predelu trebuha, suha usta, hiter srčni utrip, povečanje telesne mase, povečan apetit, trzanje mišic, nenadzorovano gibanje udov in omotica, še posebej pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, ki so bili pogosti (prisotni pri več kot 1 od 100 bolnikov).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ABILIFY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na škatli poleg oznake "Upor. do:" ali "Uporabno do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ABILIFY

- Učinkovina je aripiprazol.
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg aripiprazola.
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 15 mg aripiprazola.
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 30 mg aripiprazola.
- Druge sestavine zdravila so kalcijev silikat, premreženi natrijev karmelozat, krosprovidon, silicijev dioksid, ksilitol, mikrokristalna celuloza, aspartam, kalcijev acesulfamat, aroma vanilije (vsebuje laktozo), vinska kislina, magnezijev stearat.
Obloga tablete
ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete: rdeči železov oksid (E 172)
ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete: rumeni železov oksid (E 172)
ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete: rdeči železov oksid (E 172)

Izgled zdravila ABILIFY in vsebina pakiranja

ABILIFY 10 mg orodisperzibilne tablete so okrogle oblike in rožnate barve, označene z »A« nad »640« na eni strani in »10« na drugi.

ABILIFY 15 mg orodisperzibilne tablete so okrogle oblike in rumene barve, označene z »A« nad »641« na eni strani in »15« na drugi.

ABILIFY 30 mg orodisperzibilne tablete so okrogle oblike in rožnate barve, označene z »A« nad »643« na eni strani in »30« na drugi.

ABILIFY na voljo so v perforiranih pretisnih omotih v škatlah, ki vsebujejo po 14 × 1, 28 × 1 ali 49 × 1 orodisperzibilnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

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

France

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

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

ABILIFY 1 mg/ml peroralna raztopina

aripiprazol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ABILIFY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ABILIFY
3. Kako jemati zdravilo ABILIFY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ABILIFY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ABILIFY in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ABILIFY vsebuje učinkovino aripiprazol in spada v skupino zdravil, imenovanih antipsihotiki. Uporablja se pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več, za zdravljenje bolezni s simptomi, kakršni so slišanje, videnje ali zaznavanje stvari, ki jih v resnici ni, sumničavost, zmotna prepričanja, nepovezan govor in vedenje ter čustvena praznost. Osebe s to boleznijo imajo lahko tudi občutke potrnosti, krivde, tesnobe ali napetosti.

Zdravilo ABILIFY uporabljamo za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 13 let in več, ki imajo težave s simptomi, kot so evforično razpoloženje, pretirana energija, zmanjšana potreba po spanju, hitro govorjenje s prehitevajočimi mislimi in občasno huda razdražljivost. Zdravilo tudi preprečuje ponovitve bolezni pri odraslih bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom ABILIFY.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ABILIFY

Ne jemljite zdravila ABILIFY

- če ste alergični na aripiprazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila ABILIFY se posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem z aripiprazolom so poročali o samomorilnih mislih in samomorilnem vedenju. Če imate misli ali občutke o samopoškodovanju, o tem takoj obvestite zdravnika.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ABILIFY morate zdravniku povedati, če:

- imate visok krvni sladkor (značilni simptomi so prekomerna žeja, izločanje velikih količin urina, povečanje apetita in šibkost) ali sladkorno bolezen v družini,
- imate epileptične krče (konvulzije), saj bo zdravnik v tem primeru morda želel natančneje spremljati vaše stanje,
- imate nehotne, neredne gibe mišic, zlasti na obrazu,
- imate srčno-žilne bolezni (bolezni srca in ožilja), srčno-žilne bolezni v družini, možgansko kap

- ali »malo« kap, nenormalen krvni tlak,
- imate krvne strdke ali težave s krvnimi strdki v družini; antipsihotike namreč povezujejo z nastajanjem krvnih strdkov,
- ste kdaj imeli težave s pretiranim hazardiranjem.

Če opazite povečevanje telesne mase, pojav neobičajnih gibov, pretirano zaspanost, ki vpliva na običajne dnevne aktivnosti, težave s požiranjem ali znake alergije, to povejte zdravniku.

Če ste starejši bolnik in imate demenco (slabšanje spomina in drugih duševnih sposobnosti), morate vi ali vaš skrbnik/sorodnik zdravniku povedati, če ste kdaj imeli možgansko kap ali "malo" kap.

Če imate misli ali občutke o samopoškodovanju, to nemudoma povejte zdravniku. Med zdravljenjem z aripiprazolom so poročali o samomorilnih mislih in samomorilnem vedenju.

Če se pojavi togost ali neprožnost mišic z zvišano telesno temperaturo, znojenjem, spremembo duševnega stanja ali zelo hitrim ali nepravilnim srčnim utripom, to nemudoma povejte zdravniku.

Obvestite zdravnika, če vi sami ali vaša družina/skrbnik opazite, da se pri vas razvija nagnjenje ali želja po vedenju, ki za vas ni običajno, in se ne morete upreti impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim. To se imenuje motnja nadzora impulzov, v katero štejemo vedenja, kot so odvisnost od hazardiranja, čezmerno uživanje hrane ali trošenje denarja, nenormalno povečan libido ali čezmerna prisotnost misli na spolnost ali spolnih občutkov.

Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerke ali ukiniti zdravilo.

Aripiprazol lahko povzroči zaspanost, padec krvnega tlaka v stoječem položaju, omotico in spremembe v sposobnosti gibanja in ravnotežja, kar lahko privede do padcev. Potrebna je previdnost, zlasti če ste starejši ali oslabei bolnik.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 13 let. Varnost in učinkovitost tega zdravila pri teh bolnikih nista znani.

Druga zdravila in zdravilo ABILIFY

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravila za zniževanje krvnega tlaka: zdravilo ABILIFY lahko okrepi učinek zdravil, ki se uporabljajo za zniževanje krvnega tlaka. Če jemljete zdravila za uravnavanje krvnega tlaka, tega ne pozabite povedati zdravniku.

Če zdravilo ABILIFY jemljete z nekaterimi drugimi zdravili, bo zdravnik morda moral spremeniti vaš odmerek zdravila ABILIFY ali drugih zdravil. Zlasti je pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete naslednja zdravila:

- zdravila proti motnjam srčnega ritma (kot so kinidin, amiodaron, flekainid),
- antidepresive ali zeliščne pripravke proti depresiji in tesnobi (kot so fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, šentjanževka),
- zdravila proti glivicam (kot sta ketokonazol, itrakonazol),
- določena zdravila za zdravljenje okužbe s HIV (kot so efavirenz, nevirapin, zaviralci proteaz, npr. indinavir, ritonavir),
- antikonvulzive, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije (kot so karbamazepin, fenitoin, fenobarbital),
- določene antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze (rifabutin, rifampicin).

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke ali zmanjšajo učinek zdravila ABILIFY. Če opazite kakršen koli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom ABILIFY, obiščite zdravnika.

Zdravila, ki povečajo raven serotonina, navadno uporabljamo za bolezni, kot so depresija, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja (OCD- obsessive compulsive disorder) in socialna fobija ter tudi za migrene in bolečine:

- triptane, tramadol in triptofan navadno uporabljamo za bolezni, kot so depresija, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja (OCD) in socialna fobija ter tudi za migrene in bolečine,
- selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI) (kot sta paroksetin in fluoksetin) uporabljamo za depresijo, OCD, paniko in anksioznost,
- druge antidepressive (kot sta venlafaksin in triptofan) uporabljamo za hudo depresijo,
- triciklične antidepressive (kot sta klomipramin in amitriptilin) uporabljamo za depresijo,
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*) kot pripravek rastlinskega izvora uporabljamo za blage oblike depresije,
- zdravila proti bolečinam (kot sta tramadol in petidin) uporabljamo za ublažitev bolečine,
- triptane (kot sta sumatriptan in zolmitriptan) uporabljamo za zdravljenje migrene.

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke. Če opazite kakršen koli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom ABILIFY, obiščite zdravnika.

Zdravilo ABILIFY skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

To zdravilo lahko jemljete ne glede na obroke. Peroralne raztopine pa pred zaužitjem ne smete redčiti z drugimi tekočinami ali mešati s hrano.

Alkoholu se je treba izogibati.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Pri novorojencih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo ABILIFY, se lahko pojavijo naslednji simptomi: tresenje, okornost ali šibkost mišic, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in motnje hranjenja. Če pri otroku opazite kateregakoli od teh simptomov, se obrnite na zdravnika.

Če jemljete zdravilo ABILIFY, vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi glede dojenja z upoštevanjem prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas. Odločite se samo za zdravljenje ali samo za dojenje. Če jemljete to zdravilo, se z zdravnikom posvetujte o najprimernejših načinih hranjenja otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem s tem zdravilom se lahko pojavijo omotica in težave z vidom (glejte poglavje 4). To je treba upoštevati, ko je potrebna popolna zbranost, npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanja strojev.

Zdravilo ABILIFY vsebuje fruktozo

To zdravilo vsebuje 200 mg fruktoze na mililiter. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali dobite to zdravilo. Fruktoza lahko poškoduje zobe.

Zdravilo ABILIFY vsebuje saharozo

To zdravilo vsebuje 400 mg saharoze na mililiter. To morajo upoštevati sladkorni bolniki. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Saharozna lahko škoduje zobem.

Zdravilo ABILIFY vsebuje parahidroksibenzoate

Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Zdravilo ABILIFY vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo ABILIFY

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za odrasle je 15 ml raztopine (kar ustreza 15 mg aripiprazola) enkrat na dan, vendar vam zdravnik lahko predpiše nižji ali višji odmerek, do največ 30 ml (tj. 30 mg) enkrat na dan.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Priporočeni odmerek za mladostnike je 10 ml raztopine (kar ustreza 10 mg aripiprazola) enkrat na dan, toda vaš zdravnik vam lahko predpiše odmerek, ki je nižji ali višji, do največ 30 ml (tj. 30 mg) enkrat na dan.

Odmerek zdravila ABILIFY morate odmeriti z umerjeno odmerno čašo ali umerjeno 2 ml kapalko, ki sta priloženi v škatli.

Če menite, da je učinek zdravila ABILIFY premočan ali prešibak, to povejte zdravniku ali farmacevtu.

Zdravilo ABILIFY poskušajte vzeti vsak dan ob istem času. Ni pomembno, ali ga vzamete s hrano ali brez nje. Vendar pa zdravila ABILIFY pred zaužitjem ne smete redčiti z drugimi tekočinami ali mešati s hrano.

Tudi če se počutite boljše, ne spreminjajte dnevnega odmerka in ne nehajte jemati zdravila ABILIFY, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ABILIFY, kot bi smeli

Če ugotovite, da ste vzeli več zdravila ABILIFY, kot vam je priporočil zdravnik (ali če je vaše zdravilo ABILIFY vzel kdo drug), se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ga ne morete dobiti, pojdite v najbližjo bolnišnico in škatlo z zdravilom vzemite s seboj.

Bolniki, ki so vzeli večji odmerek aripiprazola, kot bi smeli, so imeli naslednje simptome:

- hitro bitje srca, vznemirjenost/agresivnost, težave pri govoru,
- nenavadne gibe (zlati mišic obraza ali jezika) in zmanjšano stopnjo zavesti.

Drugi simptomi lahko vključujejo:

- akutno zmedenost, krče (epilepsijo), komo, kombinacijo zvišane telesne temperature, hitrega dihanja, znojenja,
- okorelost mišic in omočnost ali zaspanost, upočasnjeno dihanje, dušenje, visok ali nizek krvni tlak, motnje srčnega ritma.

Če imate kateri koli omenjeni simptom, se takoj obrnite na zdravnika ali bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo ABILIFY

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, vendar ne vzemite dveh odmerkov istega dne.

Če prenehate jemati zdravilo ABILIFY

Čeprav se počutite boljše, zdravljenja ne smete prekiniti. Pomembno je, da zdravilo ABILIFY jemljete tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- sladkorna bolezen,
- težave s spanjem,
- občutek tesnobe,
- občutek nemira in nezmožnost biti ali sedeti pri miru,
- akatizija (neprijeten občutek notranjega nemiru in nujna potreba po nenehnem gibanju),
- neobvladljivo trzanje, krčeviti gibi,
- drgetanje,
- glavobol,
- utrujenost,
- zaspanost,
- omotičnost,
- tresenje in zamegljen vid,
- zmanjšano ali oteženo odvajanje blata,
- prebavne motnje,
- slabost,
- večja količina sline v ustih kot običajno,
- bruhanje,
- občutek utrujenosti.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zvišane ali znižane ravni hormona prolaktina v krvi,
- visok krvni sladkor,
- depresija,
- spremenjeno ali povečano zanimanje za spolnost,
- neobvladljivi gibi ust, jezika in udov (tardivna diskinezija),
- bolezen mišic, ki povzroča krčenje mišic (distonija),
- nemirne noge,
- dvojni vid,
- občutljivost oči na svetlobo,
- pospešen srčni utrip,
- znižanje krvnega tlaka ob vstajanju, ki lahko povzroči vrtoglavico, omotico ali izgubo zavesti,
- kolcanje.

Od začetka trženja peroralnega aripiprazola so poročali o naslednjih neželenih učinkih; njihova pogostnost pa ni znana:

- nizka raven belih krvnih celic,
- nizka raven krvnih ploščic,
- alergijska reakcija (npr. oteklost ust, jezika, obraza in žrela, srbenje, izpuščaji),
- pojav sladkorne bolezni (diabetesa) ali njeno poslabšanje, ketoacidoza (ketoni v krvi in urinu) ali koma,
- visoka raven sladkorja v krvi,
- prenizka količina natrija v krvi,
- izguba apetita (neješčnost),
- hujšanje,
- povečanje telesne mase,
- samomorilne misli, poskus samomora in samomor,

- agresivnost,
- vznemirjenost,
- živčnost,
- kombinacija zvišane telesne temperature, togosti mišic, hitrega dihanja, znojenja, zmanjšane ravni zavesti in nenadne spremembe krvnega tlaka ter hitrosti srčnega utripa, omedlevica (nevroleptični maligni sindrom),
- epileptični napadi,
- serotoninski sindrom (reakcija, ki lahko povzroči močan občutek sreče, omotico, okornost, nemir, občutek pijanosti, zvišano telesno temperaturo, znojenje in togost mišic),
- motnje govora,
- fiksacija očesnih zrkel,
- nenadna nepojasnjena smrt,
- nepravilno bitje srca, ki lahko ogrozi življenje,
- srčni infarkt,
- počasnejše bitje srca,
- krvni strdki v venah, zlasti v venah nog (simptomi vključujejo oteklino, bolečino in rdečino noge), ki lahko potujejo po krvnih žilah v pljuča in povzročijo bolečino v prsih in težave z dihanjem (če opazite katerega od navedenih simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč),
- visok krvni tlak,
- izguba zavesti,
- naključno vdihavanje hrane s tveganjem za pljučnico (okužba pljuč),
- krči mišic v grlu,
- vnetje trebušne slinavke,
- težave pri požiranju,
- driska,
- nelagodje v trebuhu,
- nelagodje v želodcu,
- odpoved jeter,
- vnetje jeter,
- porumenelost kože in očesnih beločnic,
- primeri nenormalnih izvidov laboratorijskih jetrnih preiskav,
- kožni izpuščaji,
- občutljivost kože na svetlobo,
- plešavost,
- čezmerno potenje,
- resna alergijska reakcija, na primer reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Sindrom DRESS se v začetku pojavi v obliki gripi podobnih simptomov z izpuščajem na obrazu, nato v obliki razširjenega izpuščaja, visoke telesne temperature, povečanih bezgavk, zvišanih vrednosti jetrnih encimov v krvnih preiskavah in zvečanju določene vrste belih krvnih celic (eozinofilija),
- nenormalna razgradnja mišic, ki lahko povzroči težave z ledvicami,
- bolečine v mišicah,
- togost,
- nehotno uhajanje urina (inkontinenca),
- težave pri odvajanju urina,
- odtegnitveni simptomi pri novorojenčkih v primeru izpostavljenosti zdravilu v času nosečnosti,
- dolgotrajna in/ali boleča erekcija,
- težave z uravnavanjem jedrne telesne temperature ali pregretje,
- bolečina v prsih,
- zatekanje rok, gležnjevi ali stopal,
- krvne preiskave: nihanje ravnih sladkorja v krvi, zvišana raven glikoziliranega hemoglobina,
- nezmožnost upreti se impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim, kot so:
 - močna želja po čezmernem hazardiranju ne glede na posledice za vas ali za družino,
 - spremenjeno ali povečano spolno zanimanje in vedenje, ki vam ali drugim povzroča znatno zaskrbljenost, na primer povečan libido,
 - čezmerno nakupovanje ali trošenje denarja, ki ju ne morete nadzorovati,

- prenajedanje (uživanje velikih količin hrane v kratkem obdobju) ali kompulzivno uživanje hrane (uživanje večjih količin hrane od normalnih in več, kot je potrebno za potešitev lakote),
- nagnjenost k tavanju.

Povejte zdravniku, če opazite katero od navedenih vedenjskih sprememb. Z vami se bo pogovoril o načinih obvladovanja ali zmanjšanja simptomov.

Pri starejših bolnikih z demenco so med jemanjem aripiprazola poročali o več smrtnih primerih. Poleg tega so poročali tudi o primerih možganske kapi ali "male" kapi.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri mladostnikih, starih 13 let in starejših, so bili po pogostosti in vrsti podobni neželenim učinkom pri odraslih, z izjemo naslednjih: zaspanost, nenadzorovani trzaji ali nehotni gibi, nemirnost in utrujenost, ki so bili zelo pogosti (prisotni pri več kot 1 od 10 bolnikov), ter bolečina v zgornjem predelu trebuha, suha usta, hiter srčni utrip, povečanje telesne mase, povečan apetit, trzanje mišic, nenadzorovano gibanje udov in omotica, še posebej pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, ki so bili pogosti (prisotni pri več kot 1 od 100 bolnikov).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ABILIFY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in na škatli poleg oznake "Upor. do:" ali "Uporabno do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Porabite v 6 mesecih po prvem odprtju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ABILIFY

- Učinkovina je aripiprazol. En mililiter vsebuje 1 mg aripiprazola.
- Druge sestavine zdravila so dinatrijev edetat, fruktoza, glicerol, mlečna kislina, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilenglikol, propilparahidroksibenzoat (E 216), natrijev hidroksid, saharoza, prečiščena voda in aroma pomaranče.

Izgled zdravila ABILIFY in vsebina pakiranja

Peroralna raztopina ABILIFY 1 mg/ml je bistra, brezbarvna do svetlorumena tekočina. Na voljo je v plastenkah, ki imajo za otroke varno zaporko iz polipropilena in vsebujejo 50 ml, 150 ml ali 480 ml zdravila.

Ena škatla vsebuje 1 plastenko, umerjeno merilno čašo iz polipropilena in umerjeno kapalko iz polipropilena in polietilena nizke gostote.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

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

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

France

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

ABILIFY 7,5 mg/ml raztopina za injiciranje

aripiprazol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ABILIFY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ABILIFY
3. Kako uporabljati zdravilo ABILIFY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ABILIFY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ABILIFY in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ABILIFY vsebuje učinkovino aripiprazol in spada v skupino zdravil, imenovanih antipsihotiki. Zdravilo ABILIFY uporabljamo za hitro zdravljenje simptomov agitacije in vedenjskih sprememb, ki se lahko pojavijo pri bolezni, za katero so značilni simptomi, kot so:

- slišanje, videnje ali zaznavanje stvari, ki jih v resnici ni, sumničavost, zmotna prepričanja, nepovezan govor in vedenje ter čustvena praznost. Osebe s to boleznijo imajo lahko tudi občutek potrtosti, krivde, tesnobe ali napetosti.
- evforično razpoloženje, pretirana energija, zmanjšana potreba po spanju, hitro govorjenje s prehitvajočimi mislimi in občasno huda razdražljivost.

Zdravilo ABILIFY uporabljamo, če zdravljenje s peroralnimi farmacevtskimi oblikami ni primerno. Zdravnik bo takoj, ko bo to mogoče, zdravljenje spremenil in vam predpisal peroralno zdravljenje z zdravilom ABILIFY.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ABILIFY

Ne uporabljajte zdravila ABILIFY

- če ste alergični na aripiprazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ABILIFY se posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem z aripiprazolom so poročali o samomorilnih mislih in samomorilnem vedenju. Če imate misli ali občutke o samopoškodovanju, o tem takoj obvestite zdravnika.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ABILIFY morate zdravniku povedati, če:

- imate visok krvni sladkor (značilni simptomi so prekomerna žeja, izločanje velikih količin urina, povečanje apetita in šibkost) ali sladkorno bolezen v družini,
- imate epileptične krče (konvulzije), saj bo zdravnik v tem primeru morda želel natančneje spremljati vaše stanje,

- imate nehotne, neredne gibe mišic, zlasti na obrazu,
- imate srčno-žilne bolezni (bolezni srca in ožilja), srčno-žilne bolezni v družini, možgansko kap ali »malo« kap, nenormalen krvni tlak,
- imate krvne strdke ali težave s krvnimi strdki v družini; antipsihotike namreč povezujejo z nastajanjem krvnih strdkov,
- ste kdaj imeli težave s pretiranim hazardiranjem.

Če opazite povečevanje telesne mase, pojav neobičajnih gibov, pretirano zaspanost, ki vpliva na običajne dnevne aktivnosti, težave s požiranjem ali znake alergije, to povejte zdravniku.

Če ste starejši bolnik in imate demenco (slabšanje spomina in drugih duševnih sposobnosti), morate vi ali vaš skrbnik/sorodnik zdravniku povedati, če ste kdaj imeli možgansko kap ali "malo" kap.

Če ste po prejemu injekcije omotični ali omedlite, to povejte zdravniku ali medicinski sestri. Do izboljšanja boste verjetno morali ležati. Zdravnik vam bo morda tudi izmeril krvni tlak in srčni utrip.

Če imate misli ali občutke o samopoškodovanju, to nemudoma povejte zdravniku. Med zdravljenjem z aripiprazolom so poročali o samomorilnih mislih in samomorilnem vedenju.

Če se pojavi togost ali neprožnost mišic z zvišano telesno temperaturo, znojenjem, spremembo duševnega stanja ali zelo hitrim ali nepravilnim srčnim utripom, to nemudoma povejte zdravniku.

Obvestite zdravnika, če vi sami ali vaša družina/skrbnik opazite, da se pri vas razvija nagnjenje ali želja po vedenju, ki za vas ni običajno, in se ne morete upreti impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim. To se imenuje motnja nadzora impulzov, v katero štejemo vedenja, kot so odvisnost od hazardiranja, čezmerno uživanje hrane ali trošenje denarja, nenormalno povečan libido ali čezmerna prisotnost misli na spolnost ali spolnih občutkov.

Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerke ali ukiniti zdravilo.

Aripiprazol lahko povzroči zaspanost, padec krvnega tlaka v stoječem položaju, omotico in spremembe v sposobnosti gibanja in ravnotežja, kar lahko privede do padcev. Potrebna je previdnost, zlasti če ste starejši ali oslabei bolnik.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Varnost in učinkovitost tega zdravila pri teh bolnikih nista znani.

Druga zdravila in zdravilo ABILIFY

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila za zniževanje krvnega tlaka: zdravilo ABILIFY lahko okrepi učinek zdravil, ki se uporabljajo za zniževanje krvnega tlaka. Če jemljete zdravila za uravnavanje krvnega tlaka, tega ne pozabite povedati zdravniku.

Če zdravilo ABILIFY prejmete z nekaterimi drugimi zdravili, bo zdravnik morda moral spremeniti vaš odmerek zdravila ABILIFY ali drugih zdravil. Zlasti je pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete naslednja zdravila:

- zdravila proti motnjam srčnega ritma (kot so kinidin, amiodaron, flekainid),
- antidepresive ali zeliščne pripravke proti depresiji in tesnobi (kot so fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, šentjanževka),
- zdravila proti glivicam (kot sta ketokonazol, itrakonazol),
- določena zdravila za zdravljenje okužbe s HIV (kot so efavirenz, nevirapin, zaviralci proteaz, npr. indinavir, ritonavir),
- antikonvulzive, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije (kot so karbamazepin, fenitoin, fenobarbital),

- določene antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze (rifabutin, rifampicin).

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke ali zmanjšajo učinek zdravila ABILIFY. Če opazite kakršen koli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom ABILIFY, obiščite zdravnika.

Zdravila, ki povečajo raven serotonina, navadno uporabljamo za bolezni, kot so depresija, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja (OCD- obsessive compulsive disorder) in socialna fobija ter tudi za migrene in bolečine:

- triptane, tramadol in triptofan navadno uporabljamo za bolezni, kot so depresija, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja (OCD) in socialna fobija ter tudi za migrene in bolečine,
- selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI) (kot sta paroksetin in fluoksetin) uporabljamo za depresijo, OCD, paniko in anksioznost,
- druge antidepresive (kot sta venlafaksin in triptofan) uporabljamo za hudo depresijo,
- triciklične antidepresive (kot sta klomipramin in amitriptilin) uporabljamo za depresijo,
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*) kot pripravek rastlinskega izvora uporabljamo za blage oblike depresije,
- zdravila proti bolečinam (kot sta tramadol in petidin) uporabljamo za ublažitev bolečine,
- triptane (kot sta sumatriptan in zolmitriptan) uporabljamo za zdravljenje migrene.

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke. Če opazite kakršen koli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom ABILIFY, obiščite zdravnika.

Zdravilo ABILIFY skupaj z zdravili za zdravljenje anksioznosti (tesnobe) lahko povzroči zaspanost ali omotičnost. Med uporabo zdravila ABILIFY smete druga zdravila uporabljati le, če vam to dovoli zdravnik.

Zdravilo ABILIFY skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Zdravilo ABILIFY se lahko daje ne glede na obroke.

Alkoholom se je treba izogibati.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Pri novorojencih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo ABILIFY, se lahko pojavijo naslednji simptomi: tresenje, okornost ali šibkost mišic, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in motnje hranjenja. Če pri otroku opazite kateregakoli od teh simptomov, se obrnite na zdravnika.

Če prejemate zdravilo ABILIFY, vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi glede dojenja z upoštevanjem prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas. Odločite se samo za zdravljenje ali samo za dojenje. Če prejemate to zdravilo, se z zdravnikom posvetujte o najprimernejših načinih hranjenja otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem s tem zdravilom se lahko pojavijo omotica in težave z vidom (glejte poglavje 4). To je treba upoštevati, ko je potrebna popolna zbranost, npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanja strojev.

Zdravilo ABILIFY vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo ABILIFY

Odmerek ABILIFY raztopine za injiciranje in trajanje zdravljenja bo določil zdravnik. Priporočeni odmerek pri prvem injiciranju je 9,75 mg (1,3 ml). V 24 urah lahko prejmete največ tri injekcije. Skupni odmerek zdravila ABILIFY (vse farmacevtske oblike) ne sme preseči 30 mg na dan.

Zdravilo ABILIFY je pripravljeno za uporabo. Ustrezen odmerek raztopine za injiciranje vam bo v mišico injiciral zdravnik ali medicinski tehnik.

Če ste dobili večji odmerek zdravila ABILIFY, kot bi smeli

To zdravilo se daje pod zdravniškim nadzorom, zato verjetnost, da bi dobili čezmerni odmerek, ni velika. Če obiskujete več zdravnikov, jih morate seznaniti s tem, da prejimate zdravilo ABILIFY.

Bolniki, ki so prejeli večji odmerek aripiprazola, kot bi smeli, so imeli naslednje simptome:

- hitro bitje srca, vznemirjenost/agresivnost, težave pri govoru,
- nenavadne gibe (zlati mišic obraza ali jezika) in zmanjšano stopnjo zavesti.

Drugi simptomi lahko vključujejo:

- akutno zmedenost, krče (epilepsijo), komo, kombinacijo zvišane telesne temperature, hitrega dihanja, znojenja,
- okorelost mišic in omotičnost ali zaspanost, upočasnjeno dihanje, dušenje, visok ali nizek krvni tlak, motnje srčnega ritma.

Če imate kateri koli omenjeni simptom, se takoj obrnite na zdravnika ali bolnišnico.

Če ste izpustili injekcijo zdravila ABILIFY

Pomembno je, da odmerka ne izpustite. Če ste izpustili injiciranje, takoj pokličite zdravnika, da vas čim prej naroči na naslednji odmerek.

Če prenehate prejemati zdravilo ABILIFY

Čeprav se počutite bolje, zdravljenja ne smete prekiniti. Pomembno je, da zdravilo ABILIFY raztopina za injiciranje prejmete tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinskim tehnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- sladkorna bolezen,
- težave s spanjem,
- občutek tesnobe,
- občutek nemira in nezmožnost biti ali sedeti pri miru,
- akatizija (neprijeten občutek notranjega nemiru in nujna potreba po nenehnem gibanju),
- neobvladljivo trzanje, krčeviti gibi,
- drgetanje,
- glavobol,
- utrujenost,
- zaspanost,
- omotičnost,
- tresenje in zamegljen vid,
- zmanjšano ali oteženo odvajanje blata,
- prebavne motnje,
- slabost,

- večja količina sline v ustih kot običajno,
- bruhanje,
- občutek utrujenosti.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zvišane ali znižane ravni hormona prolaktina v krvi,
- visok krvni sladkor,
- depresija,
- spremenjeno ali povečano zanimanje za spolnost,
- neobvladljivi gibi ust, jezika in udov (tardivna diskinezija),
- bolezen mišic, ki povzroča krčenje mišic (distonija),
- nemirne noge,
- dvojni vid,
- občutljivost oči na svetlobo,
- pospešen srčni utrip,
- zvišan diastolični krvni tlak,
- znižanje krvnega tlaka ob vstajanju, ki lahko povzroči vrtoglavico, omotico ali izgubo zavesti,
- kolcanje,
- suha usta.

Od začetka trženja peroralnega aripiprazola so poročali o naslednjih neželenih učinkih; njihova pogostnost pa ni znana:

- nizka raven belih krvnih celic,
- nizka raven krvnih ploščic,
- alergijska reakcija (npr. oteklost ust, jezika, obraza in žrela, srbenje, izpuščaji),
- pojav sladkorne bolezni (diabetesa) ali njeno poslabšanje, ketoacidoza (ketoni v krvi in urinu) ali koma,
- visoka raven sladkorja v krvi,
- prenizka količina natrija v krvi,
- izguba apetita (neješčnost),
- hujšanje,
- povečanje telesne mase,
- samomorilne misli, poskus samomora in samomor,
- agresivnost,
- vznemirjenost,
- živčnost,
- kombinacija zvišane telesne temperature, togosti mišic, hitrega dihanja, znojenja, zmanjšane ravni zavesti in nenadne spremembe krvnega tlaka ter hitrosti srčnega utripa, omedlevica (nevroleptični maligni sindrom),
- epileptični napadi,
- serotoninški sindrom (reakcija, ki lahko povzroči močan občutek sreče, omotico, okornost, nemir, občutek pijanosti, zvišano telesno temperaturo, znojenje in togost mišic),
- motnje govora,
- fiksacija očesnih zrkel,
- nenadna nepojasnjena smrt,
- nepravilno bitje srca, ki lahko ogrozi življenje,
- srčni infarkt,
- počasnejše bitje srca,
- krvni strdki v venah, zlasti v venah nog (simptomi vključujejo oteklino, bolečino in rdečino noge), ki lahko potujejo po krvnih žilah v pljuča in povzročijo bolečino v prsni in težave z dihanjem (če opazite katerega od navedenih simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč),
- visok krvni tlak,
- izguba zavesti,
- naključno vdihavanje hrane s tveganjem za pljučnico (okužba pljuč),
- krči mišic v grlu,

- vnetje trebušne slinavke,
 - težave pri požiranju,
 - driska,
 - nelagodje v trebuhu,
 - nelagodje v želodcu,
 - odpoved jeter,
 - vnetje jeter,
 - porumenelost kože in očesnih beločnic,
 - primeri nenormalnih izvidov laboratorijskih jetrnih preiskav,
 - kožni izpuščaji,
 - občutljivost kože na svetlobo,
 - plešavost,
 - čezmerno potenje,
 - resna alergijska reakcija, na primer reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Sindrom DRESS se v začetku pojavi v obliki gripi podobnih simptomov z izpuščajem na obrazu, nato v obliki razširjenega izpuščaja, visoke telesne temperature, povečanih bezgavk, zvišanih vrednosti jetrnih encimov v krvnih preiskavah in zvečanju določene vrste belih krvnih celic (eozinofilija),
 - nenormalna razgradnja mišic, ki lahko povzroči težave z ledvicami,
 - bolečine v mišicah,
 - togost,
 - nehotno uhajanje urina (inkontinenca),
 - težave pri odvajanju urina,
 - odtegnitveni simptomi pri novorojenčkih v primeru izpostavljenosti zdravilu v času nosečnosti,
 - dolgotrajna in/ali boleča erekcija,
 - težave z uravnavanjem jedrne telesne temperature ali pregretje,
 - bolečina v prsih,
 - zatekanje rok, gležnjev ali stopal,
 - krvne preiskave: nihanje ravni sladkorja v krvi, zvišana raven glikozilirane hemoglobina,
 - nezmožnost upreti se impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim, kot so:
 - močna želja po čezmernem hazardiranju ne glede na posledice za vas ali za družino,
 - spremenjeno ali povečano spolno zanimanje in vedenje, ki vam ali drugim povzroča znatno zaskrbljenost, na primer povečan libido,
 - čezmerno nakupovanje ali trošenje denarja, ki ju ne morete nadzorovati,
 - prenajedanje (uživanje velikih količin hrane v kratkem obdobju) ali kompulzivno uživanje hrane (uživanje večjih količin hrane od normalnih in več, kot je potrebno za potešitev lakote),
 - nagnjenost k tavanju.
- Povejte zdravniku, če opazite katero od navedenih vedenjskih sprememb. Z vami se bo pogovoril o načinih obvladovanja ali zmanjšanja simptomov.

Pri starejših bolnikih z demenco so med jemanjem aripiprazola poročali o več smrtnih primerih. Poleg tega so poročali tudi o primerih možganske kapi ali "male" kapi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ABILIFY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali

poleg oznake “Upor. do:” ali “Uporabno do:”. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ABILIFY

- Učinkovina je aripiprazol.
1 ml vsebuje 7,5 mg aripiprazola.
Viala vsebuje 9,75 mg (1,3 ml) aripiprazola.
- Druge sestavine zdravila so natrijev sulfobutilbetadeksat (SBECD), vinska kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila ABILIFY in vsebina pakiranja

Raztopina za injiciranje ABILIFY je bistra, brezbarvna vodna raztopina.

Ena škatla vsebuje 1 vialo za enkratno uporabo iz stekla tipa I, zaprto z zamaškom iz butilne gume in aluminijasto odtržno zaporko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

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

France

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

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.