

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține aripiprazol 5 mg.

Excipient: lactoză 67 mg pe comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Rectangular și albastru, gravat cu "A-007" și "5" pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ABILIFY este indicat pentru tratamentul schizofreniei.

ABILIFY este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în afecțiunea bipolară I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la pacienții care au avut episoade predominant maniacale și au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct.5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Schizofrenie:

Doza inițială recomandată pentru ABILIFY este de 10 sau 15 mg pe zi, cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele.

ABILIFY este eficace în doze cuprinse între 10 și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Episoade maniacale:

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu ABILIFY este de 15 mg administrată o dată pe zi, indiferent de orarul meselor, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară I:

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

ABILIFY comprimate se administrează oral.

Copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, dozajul trebuie condus cu atenție. Cu toate

acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârșnici: nu s-a stabilit eficacitatea ABILIFY în tratamentul schizofreniei și a tulburării bipolare I la pacienții cu vârste peste 65 ani. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

Statutul de fumător: având în vedere calea de metabolizare a ABILIFY, la fumători nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei datorită interacțiunilor:

În cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori potenți ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct 4.8). Terapia antipsihotică trebuie însoțită de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut. Rezultatele unui studiu epidemiologic au arătat că nu există un risc crescut de suicid cu aripiprazol comparativ cu alte antipsihotice, la pacienții cu tulburare bipolară.

Tulburări cardiovasculare: la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Tulburări de conducere: incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, ca și în cazul altor antipsihotice, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Dischinezie tardivă: în studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat raportări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu ABILIFY apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării. Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM): SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză, nu neaparat în asocieri cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a ABILIFY.

Convulsii: în studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile.

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate demenței:

Mortalitate crescută: în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie).

Reacții adverse cerebrovasculare: în aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare.

ABILIFY nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate demenței.

Hiperglicemie și diabet zaharat: la pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu ABILIFY, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat, sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispune pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la pacienții tratați cu ABILIFY și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând ABILIFY, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei.

Hipersensibilitate: similar altor medicamente, în timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate: creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie bipolară datorită co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu ABILIFY, creșterea în greutate a fost raportată. Atunci când este întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic (vezi pct. 5.1).

Disfagia: tratamentul antipsihotic, inclusiv cu ABILIFY, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul și alte substanțe active antipsihotice, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Lactoză: ABILIFY comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, de deficit de lactază lapp sau de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este utilizat în asocieri cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte nervos centrale, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolic.

Potențialul altor medicamente de a afecta ABILIFY:

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC de aripiprazol cu 107%, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol, metabolitul activ, au scăzut cu 32%, respectiv cu 47%. În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu chinidină, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP2D6, cum sunt: fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} de aripiprazol cu 63%, respectiv cu 37%. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol au crescut cu 77%, respectiv cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 cu ABILIFY, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu ABILIFY, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt: itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau 3A4, dozele de ABILIFY trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când ABILIFY este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu: diltiazem sau escitalopram) sau de CYP2D6, ar putea apărea o creștere moderată a concentrației aripiprazolului.

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor potent al CYP3A4, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC de aripiprazol au fost cu 68%, respectiv cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile

geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69%, respectiv cu 71% mai mici, decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu carbamazepină, doza de ABILIFY trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca alți inductori potenți ai CYP3A4 (cum sunt: rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor potenți ai CYP3A4, doza de ABILIFY trebuie redusă la doza recomandată.

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol.

Potențialul ABILIFY de a afecta alte medicamente:

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), 2C9 (warfarină), 2C19 (omeprazol) și 3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există studii controlate, adecvate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Aripiprazolul s-a excretat în laptele femelelor de șobolan tratate. La om, nu se cunoaște dacă aripiprazolul se excretă în laptele matern. Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, pacienții trebuie avertizați să nu folosească utilaje periculoase, inclusiv vehicule motorizate, până nu sunt siguri că aripiprazolul nu-i afectează defavorabil (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: cefalee, insomnie și greață, fiecare apărând la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu aripiprazol pe cale orală.

Următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$).

Tulburări psihice: <i>Frecvente:</i> neliniște, insomnie, anxietate <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie*
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> tulburări extrapiramidale, acatisie, tremor, amețeli, somnolență, sedare, cefalee
Tulburări oculare <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> dispepsie, vărsături, greață, constipație, hipersecreție salivară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente:</i> oboseală

Simptome extrapiramidale (SEP): *Schizofrenie:* într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52-săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatisie, distonie și diskinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3%). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 19% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1% pentru pacienții tratați cu olanzapină. *Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:* într-un studiu controlat de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3% pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6% la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7 % pentru pacienții tratați cu placebo.

În studiile placebo controlate, incidența acatisiei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% cu aripiprazol și 3,2 % cu placebo. La pacienții cu schizofrenie incidența acatisiei a fost de 6,2% cu aripiprazol și 3,0% cu placebo.

Distonie: *Efect de clasă:* Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apare la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1),

nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Alte reacții adverse:

La pacienții vârstnici cu demență, hiperglicemie și diabet zaharat, reacțiile adverse cunoscute a fi asociate cu terapia antipsihotică și, de asemenea, raportate în timpul tratamentului cu aripiprazol includ sindrom neuroleptic malign, diskinezie tardivă, convulsii, reacții adverse cerebrovasculare și mortalitate crescută (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența acestor reacții este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	reacții alergice (de exemplu: reacție anafilactică, edem angioneurotic inclusiv tumefierea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit sau urticarie)
Tulburări endocrine:	hiperglicemie, diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, comă diabetică hiperosmolară
Tulburări metabolice și de nutriție:	creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie, hiponatremie
Tulburări psihice:	agitație, nervozitate, tentativă de suicid, idei de suicid, sinucidere (vezi pct.4.4)
Tulburări ale sistemului nervos:	tulburări de vorbire, sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii grand mal
Tulburări cardiace:	prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare, moarte subită, stop cardiac, torsada vârfurilor, bradicardie
Tulburări vasculare:	sincopă, hipertensiune, evenimente tromboembolice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	spasm orofaringean, laringospasm, pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale:	pancreatită, disfagie, disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree
Tulburări hepatobiliare:	icter, hepatită, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	rabdomioliză, mialgii, rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare:	incontinență urinară, retenție urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu: hipotermie, febră), dureri în piept, edeme periferice
Investigații diagnostice:	creșterea valorii creatin fosfokinazei, creșterea glicemiei, fluctuații ale glicemiei, creșterea procentului de hemoglobină glicozilată

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele medicale potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în afecțiunea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT1a și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5HT2a.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D2 și D3, serotoninergici 5HT1a și 5HT2a și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D4, serotoninergici 5HT2c și 5HT7, alfa-1 adrenergici și histaminergici H1. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ^{11}C , un ligand al receptorului dopaminergic D2/D3, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Alte informații din studiile clinice:

Schizofrenie:

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1228 pacienți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

ABILIFY este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52-săptămâni, a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73%). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30%). Scorurile actuale pe scala frecvențelor, utilizate ca obiectiv secundar, incluzând PANSS și Scala frecvenței depresiei Montgomery-Asberg, au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26-săptămâni, la pacienți stabilizați cu schizofrenie cronică, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol și 57% în grupul placebo.

Creștere în greutate: în studiile clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26-săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7% peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (N= 18 sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (N= 45 sau 33% din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici: într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

- Colesterolul total: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<5,18 mmol/l) la crescute ($\geq 6,22$ mmol/l) a fost de 2,5% pentru aripiprazol și 2,8 % pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,15 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,115) pentru aripiprazol și -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, -0,066) pentru placebo.

- Trigliceridele preprandiale: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<1,69 mmol/l) la crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) a fost de 7,4% pentru aripiprazol și 7,0% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,046) pentru aripiprazol și -0,07 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, 0,007) pentru placebo.

- HDL: incidența schimbărilor în concentrații de la normal ($\geq 1,04$ mmol/l) la scăzute (<1,04 mmol/l) a fost 11,4% pentru aripiprazol și 12,5% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,03 mmol/l (ÎI 95%: -0,046, -0,017) pentru aripiprazol și -0,04 mmol/l (ÎI 95%: -0,056, -0,022) pentru placebo.

- LDL preprandial: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<2,59 mmol/l) la crescute ($\geq 4,14$ mmol/l) a fost 0,6% pentru aripiprazol și 0,7% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,09 mmol/l (ÎI 95%: -0,139, -0,047) pentru aripiprazol și -0,06 mmol/l (ÎI 95%: -0,116, -0,012) pentru placebo.

Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă. Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul afecțiunii bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Aripiprazolul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87%. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție:

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare:

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat în special prin trei căi de biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC de aripiprazol în plasmă.

Eliminare:

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], aproximativ 27% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60% în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârșnici:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârștei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul și rasa:

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic legate de rasă sau efecte determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Afecțiuni renale:

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Afecțiuni hepatice:

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiaza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durată de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6%).

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată

dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Stearat de magneziu

Indigocarmin lac de aluminiu (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu perforate pentru eliberarea unei doze în cutii cu 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/001-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Iunie 2004
Data ultimei reînnoiri: 4 Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține aripiprazol 10 mg.

Excipient: lactoză 62,18 mg pe comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Rectangular și roz, gravat cu "A-008" și "10" pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ABILIFY este indicat pentru tratamentul schizofreniei.

ABILIFY este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în afecțiunea bipolară I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la pacienții care au avut episoade predominant maniacale și au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct.5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Schizofrenie:

Doza inițială recomandată pentru ABILIFY este de 10 sau 15 mg pe zi, cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele.

ABILIFY este eficace în doze cuprinse între 10 și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Episoade maniacale:

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu ABILIFY este de 15 mg administrată o dată pe zi, indiferent de orarul meselor, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară I:

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

ABILIFY comprimate se administrează oral.

Copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, dozajul trebuie condus cu atenție. Cu toate

acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârșnici: nu s-a stabilit eficacitatea ABILIFY în tratamentul schizofreniei și a tulburării bipolare I la pacienții cu vârste peste 65 ani. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

Statutul de fumător: având în vedere calea de metabolizare a ABILIFY, la fumători nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei datorită interacțiunilor:

În cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori potenți ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct 4.8). Terapia antipsihotică trebuie însoțită de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut. Rezultatele unui studiu epidemiologic au arătat că nu există un risc crescut de suicid cu aripiprazol comparativ cu alte antipsihotice, la pacienții cu tulburare bipolară.

Tulburări cardiovasculare: la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Tulburări de conducere: incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, ca și în cazul altor antipsihotice, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Dischinezie tardivă: în studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat raportări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu ABILIFY apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării. Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM): SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză, nu neaparat în asocieri cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a ABILIFY.

Convulsii: în studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile.

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate demenței:

Mortalitate crescută: în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie).

Reacții adverse cerebrovasculare: în aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare.

ABILIFY nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate demenței.

Hiperglicemie și diabet zaharat: la pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu ABILIFY, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat, sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispune pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la pacienții tratați cu ABILIFY și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând ABILIFY, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei.

Hipersensibilitate: similar altor medicamente, în timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate: creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie bipolară datorită co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu ABILIFY, creșterea în greutate a fost raportată. Atunci când este întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic (vezi pct. 5.1).

Disfagia: tratamentul antipsihotic, inclusiv cu ABILIFY, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul și alte substanțe active antipsihotice, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Lactoză: ABILIFY comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, de deficit de lactază lapp sau de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este utilizat în asocieri cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte nervos centrale, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a afecta ABILIFY:

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC de aripiprazol cu 107%, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol, metabolitul activ, au scăzut cu 32%, respectiv cu 47%. În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu chinidină, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP2D6, cum sunt: fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} de aripiprazol cu 63%, respectiv cu 37%. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol au crescut cu 77%, respectiv cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 cu ABILIFY, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu ABILIFY, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt: itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau 3A4, dozele de ABILIFY trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când ABILIFY este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu: diltiazem sau escitalopram) sau de CYP2D6, ar putea apărea o creștere moderată a concentrației aripiprazolului.

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor potent al CYP3A4, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC de aripiprazol au fost cu 68%, respectiv cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile

geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69%, respectiv cu 71% mai mici, decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu carbamazepină, doza de ABILIFY trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca alți inductori potenți ai CYP3A4 (cum sunt: rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor potenți ai CYP3A4, doza de ABILIFY trebuie redusă la doza recomandată.

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol.

Potențialul ABILIFY de a afecta alte medicamente:

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), 2C9 (warfarină), 2C19 (omeprazol) și 3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există studii controlate, adecvate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Aripiprazolul s-a excretat în laptele femelelor de șobolan tratate. La om, nu se cunoaște dacă aripiprazolul se excretă în laptele matern. Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, pacienții trebuie avertizați să nu folosească utilaje periculoase, inclusiv vehicule motorizate, până nu sunt siguri că aripiprazolul nu-i afectează defavorabil (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: cefalee, insomnie și greață, fiecare apărând la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu aripiprazol pe cale orală.

Următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$).

Tulburări psihice: <i>Frecvente:</i> neliniște, insomnie, anxietate <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie*
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> tulburări extrapiramidale, acatisie, tremor, amețeli, somnolență, sedare, cefalee
Tulburări oculare <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> dispepsie, vărsături, greață, constipație, hipersecreție salivară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente:</i> oboseală

Simptome extrapiramidale (SEP): *Schizofrenie:* într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52-săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatisie, distonie și diskinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3%). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 19% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1% pentru pacienții tratați cu olanzapină. *Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:* într-un studiu controlat de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3% pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6% la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7 % pentru pacienții tratați cu placebo.

În studiile placebo controlate, incidența acatisiei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% cu aripiprazol și 3,2 % cu placebo. La pacienții cu schizofrenie incidența acatisiei a fost de 6,2% cu aripiprazol și 3,0% cu placebo.

Distonie: Efect de clasă: Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apare la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1),

nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Alte reacții adverse:

La pacienții vârstnici cu demență, hiperglicemie și diabet zaharat, reacțiile adverse cunoscute a fi asociate cu terapia antipsihotică și, de asemenea, raportate în timpul tratamentului cu aripiprazol includ sindrom neuroleptic malign, diskinezie tardivă, convulsii, reacții adverse cerebrovasculare și mortalitate crescută (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența acestor reacții este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfaticice:	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	reacții alergice (de exemplu: reacție anafilactică, edem angioneurotic inclusiv tumefierea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit sau urticarie)
Tulburări endocrine:	hiperglicemie, diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, comă diabetică hiperosmolară
Tulburări metabolice și de nutriție:	creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie, hiponatremie
Tulburări psihice:	agitație, nervozitate, tentativă de suicid, idei de suicid, sinucidere (vezi pct.4.4)
Tulburări ale sistemului nervos:	tulburări de vorbire, sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii grand mal
Tulburări cardiace:	prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare, moarte subită, stop cardiac, torsada vârfurilor, bradicardie
Tulburări vasculare:	sincopă, hipertensiune, evenimente tromboembolice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	spasm orofaringean, laringospasm, pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale:	pancreatită, disfagie, disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree
Tulburări hepatobiliare:	icter, hepatită, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	rabdomioliză, mialgii, rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare:	incontinență urinară, retenție urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu: hipotermie, febră), dureri în piept, edeme periferice
Investigații diagnostice:	creșterea valorii creatin fosfokinazei, creșterea glicemiei, fluctuații ale glicemiei, creșterea procentului de hemoglobină glicozilată

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele medicale potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în afecțiunea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT1a și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5HT2a.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D2 și D3, serotoninergici 5HT1a și 5HT2a și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D4, serotoninergici 5HT2c și 5HT7, alfa-1 adrenergici și histaminergici H1. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ^{11}C , un ligand al receptorului dopaminergic D2/D3, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Alte informații din studiile clinice:

Schizofrenie:

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1228 pacienți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

ABILIFY este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52-săptămâni, a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73%). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30%). Scorurile actuale pe scala frecvențelor, utilizate ca obiectiv secundar, incluzând PANSS și Scala frecvenței depresiei Montgomery-Asberg, au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26-săptămâni, la pacienți stabilizați cu schizofrenie cronică, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol și 57% în grupul placebo.

Creștere în greutate: în studiile clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26-săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7% peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (N= 18 sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (N= 45 sau 33% din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici: într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

- Colesterolul total: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<5,18 mmol/l) la crescute ($\geq 6,22$ mmol/l) a fost de 2,5% pentru aripiprazol și 2,8 % pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,15 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,115) pentru aripiprazol și -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, -0,066) pentru placebo.

- Trigliceridele preprandiale: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<1,69 mmol/l) la crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) a fost de 7,4% pentru aripiprazol și 7,0% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,046) pentru aripiprazol și -0,07 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, 0,007) pentru placebo.

- HDL: incidența schimbărilor în concentrații de la normal ($\geq 1,04$ mmol/l) la scăzute (<1,04 mmol/l) a fost 11,4% pentru aripiprazol și 12,5% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,03 mmol/l (ÎI 95%: -0,046, -0,017) pentru aripiprazol și -0,04 mmol/l (ÎI 95%: -0,056, -0,022) pentru placebo.

- LDL preprandial: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<2,59 mmol/l) la crescute ($\geq 4,14$ mmol/l) a fost 0,6% pentru aripiprazol și 0,7% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,09 mmol/l (ÎI 95%: -0,139, -0,047) pentru aripiprazol și -0,06 mmol/l (ÎI 95%: -0,116, -0,012) pentru placebo.

Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă. Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul afecțiunii bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Aripiprazolul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87%. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție:

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare:

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat în special prin trei căi de biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC de aripiprazol în plasmă.

Eliminare:

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], aproximativ 27% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60% în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârșnici:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârștei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul și rasa:

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic legate de rasă sau efecte determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Afecțiuni renale:

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Afecțiuni hepatice:

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiaza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durată de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6%).

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată

dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Stearat de magneziu

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu perforate pentru eliberarea unei doze în cutii cu 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/006-010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Iunie 2004
Data ultimei reînnoiri: 4 Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 15 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține aripiprazol 15 mg.

Excipient: lactoză 57 mg pe comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Rotund și galben, gravat cu "A-009" și "15" pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ABILIFY este indicat pentru tratamentul schizofreniei.

ABILIFY este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în afecțiunea bipolară I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la pacienții care au avut episoade predominant maniacale și au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct.5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Schizofrenie:

Doza inițială recomandată pentru ABILIFY este de 10 sau 15 mg pe zi, cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele.

ABILIFY este eficace în doze cuprinse între 10 și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Episoade maniacale:

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu ABILIFY este de 15 mg administrată o dată pe zi, indiferent de orarul meselor, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară I:

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

ABILIFY comprimate se administrează oral.

Copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, dozajul trebuie condus cu atenție. Cu toate

acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârșnici: nu s-a stabilit eficacitatea ABILIFY în tratamentul schizofreniei și a tulburării bipolare I la pacienții cu vârste peste 65 ani. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

Statutul de fumător: având în vedere calea de metabolizare a ABILIFY, la fumători nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei datorită interacțiunilor:

În cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori potenți ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct 4.8). Terapia antipsihotică trebuie însoțită de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut. Rezultatele unui studiu epidemiologic au arătat că nu există un risc crescut de suicid cu aripiprazol comparativ cu alte antipsihotice, la pacienții cu tulburare bipolară.

Tulburări cardiovasculare: la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Tulburări de conducere: incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, ca și în cazul altor antipsihotice, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Dischinezie tardivă: în studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat raportări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu ABILIFY apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării. Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM): SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză, nu neaparat în asocieri cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a ABILIFY.

Convulsii: în studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile.

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate demenței:

Mortalitate crescută: în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie).

Reacții adverse cerebrovasculare: în aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare.

ABILIFY nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate demenței.

Hiperglicemie și diabet zaharat: la pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu ABILIFY, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat, sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispune pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la pacienții tratați cu ABILIFY și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând ABILIFY, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei.

Hipersensibilitate: similar altor medicamente, în timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate: creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie bipolară datorită co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu ABILIFY, creșterea în greutate a fost raportată. Atunci când este întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic (vezi pct. 5.1).

Disfagia: tratamentul antipsihotic, inclusiv cu ABILIFY, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul și alte substanțe active antipsihotice, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Lactoză: ABILIFY comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, de deficit de lactază lapp sau de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este utilizat în asocieri cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte nervos centrale, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolic.

Potențialul altor medicamente de a afecta ABILIFY:

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC de aripiprazol cu 107%, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol, metabolitul activ, au scăzut cu 32%, respectiv cu 47%. În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu chinidină, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP2D6, cum sunt: fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} de aripiprazol cu 63%, respectiv cu 37%. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol au crescut cu 77%, respectiv cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 cu ABILIFY, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu ABILIFY, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt: itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau 3A4, dozele de ABILIFY trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când ABILIFY este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu: diltiazem sau escitalopram) sau de CYP2D6, ar putea apărea o creștere moderată a concentrației aripiprazolului.

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor potent al CYP3A4, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC de aripiprazol au fost cu 68%, respectiv cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile

geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69%, respectiv cu 71% mai mici, decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu carbamazepină, doza de ABILIFY trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca alți inductori potenți ai CYP3A4 (cum sunt: rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor potenți ai CYP3A4, doza de ABILIFY trebuie redusă la doza recomandată.

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol.

Potențialul ABILIFY de a afecta alte medicamente:

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), 2C9 (warfarină), 2C19 (omeprazol) și 3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există studii controlate, adecvate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Aripiprazolul s-a excretat în laptele femelelor de șobolan tratate. La om, nu se cunoaște dacă aripiprazolul se excretă în laptele matern. Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, pacienții trebuie avertizați să nu folosească utilaje periculoase, inclusiv vehicule motorizate, până nu sunt siguri că aripiprazolul nu-i afectează defavorabil (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: cefalee, insomnie și greață, fiecare apărând la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu aripiprazol pe cale orală.

Următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$).

Tulburări psihice: <i>Frecvente:</i> neliniște, insomnie, anxietate <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie*
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> tulburări extrapiramidale, acatisie, tremor, amețeli, somnolență, sedare, cefalee
Tulburări oculare <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> dispepsie, vărsături, greață, constipație, hipersecreție salivară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente:</i> oboseală

Simptome extrapiramidale (SEP): *Schizofrenie:* într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52-săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatisie, distonie și diskinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3%). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 19% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1% pentru pacienții tratați cu olanzapină. *Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:* într-un studiu controlat de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3% pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6% la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7 % pentru pacienții tratați cu placebo.

În studiile placebo controlate, incidența acatisiei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% cu aripiprazol și 3,2 % cu placebo. La pacienții cu schizofrenie incidența acatisiei a fost de 6,2% cu aripiprazol și 3,0% cu placebo.

Distonie: Efect de clasă: Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apare la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1),

nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Alte reacții adverse:

La pacienții vârstnici cu demență, hiperglicemie și diabet zaharat, reacțiile adverse cunoscute a fi asociate cu terapia antipsihotică și, de asemenea, raportate în timpul tratamentului cu aripiprazol includ sindrom neuroleptic malign, diskinezie tardivă, convulsii, reacții adverse cerebrovasculare și mortalitate crescută (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența acestor reacții este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfaticice:	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	reacții alergice (de exemplu: reacție anafilactică, edem angioneurotic inclusiv tumefierea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit sau urticarie)
Tulburări endocrine:	hiperglicemie, diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, comă diabetică hiperosmolară
Tulburări metabolice și de nutriție:	creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie, hiponatremie
Tulburări psihice:	agitație, nervozitate, tentativă de suicid, idei de suicid, sinucidere (vezi pct.4.4)
Tulburări ale sistemului nervos:	tulburări de vorbire, sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii grand mal
Tulburări cardiace:	prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare, moarte subită, stop cardiac, torsada vârfurilor, bradicardie
Tulburări vasculare:	sincopă, hipertensiune, evenimente tromboembolice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	spasm orofaringean, laringospasm, pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale:	pancreatită, disfagie, disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree
Tulburări hepatobiliare:	icter, hepatită, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	rabdomioliză, mialgii, rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare:	incontinență urinară, retenție urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu: hipotermie, febră), dureri în piept, edeme periferice
Investigații diagnostice:	creșterea valorii creatin fosfokinazei, creșterea glicemiei, fluctuații ale glicemiei, creșterea procentului de hemoglobină glicozilată

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele medicale potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în afecțiunea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT1a și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5HT2a.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D2 și D3, serotoninergici 5HT1a și 5HT2a și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D4, serotoninergici 5HT2c și 5HT7, alfa-1 adrenergici și histaminergici H1. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ^{11}C , un ligand al receptorului dopaminergic D2/D3, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Alte informații din studiile clinice:

Schizofrenie:

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1228 pacienți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

ABILIFY este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52-săptămâni, a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73%). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30%). Scorurile actuale pe scala frecvențelor, utilizate ca obiectiv secundar, incluzând PANSS și Scala frecvenței depresiei Montgomery-Asberg, au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26-săptămâni, la pacienți stabiliți cu schizofrenie cronică, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol și 57% în grupul placebo.

Creștere în greutate: în studiile clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26-săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7% peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (N= 18 sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (N= 45 sau 33% din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici: într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

- Colesterolul total: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<5,18 mmol/l) la crescute ($\geq 6,22$ mmol/l) a fost de 2,5% pentru aripiprazol și 2,8 % pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,15 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,115) pentru aripiprazol și -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, -0,066) pentru placebo.

- Trigliceridele preprandiale: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<1,69 mmol/l) la crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) a fost de 7,4% pentru aripiprazol și 7,0% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,046) pentru aripiprazol și -0,07 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, 0,007) pentru placebo.

- HDL: incidența schimbărilor în concentrații de la normal ($\geq 1,04$ mmol/l) la scăzute (<1,04 mmol/l) a fost 11,4% pentru aripiprazol și 12,5% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,03 mmol/l (ÎI 95%: -0,046, -0,017) pentru aripiprazol și -0,04 mmol/l (ÎI 95%: -0,056, -0,022) pentru placebo.

- LDL preprandial: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<2,59 mmol/l) la crescute ($\geq 4,14$ mmol/l) a fost 0,6% pentru aripiprazol și 0,7% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,09 mmol/l (ÎI 95%: -0,139, -0,047) pentru aripiprazol și -0,06 mmol/l (ÎI 95%: -0,116, -0,012) pentru placebo.

Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă. Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul afecțiunii bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Aripiprazolul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87%. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție:

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare:

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat în special prin trei căi de biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC de aripiprazol în plasmă.

Eliminare:

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], aproximativ 27% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60% în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârșnici:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârștei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul și rasa:

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic legate de rasă sau efecte determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Afecțiuni renale:

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Afecțiuni hepatice:

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiaza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durată de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6%).

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată

dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Stearat de magneziu

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu perforate pentru eliberarea unei doze în cutii cu 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/011-015

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Iunie 2004
Data ultimei reînnoiri: 4 Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 30 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține aripiprazol 30 mg.

Excipient: lactoză 186,54 mg pe comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Rotund și roz, gravat cu "A-011" și "30" pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ABILIFY este indicat pentru tratamentul schizofreniei.

ABILIFY este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în afecțiunea bipolară I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la pacienții care au avut episoade predominant maniacale și au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct.5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Schizofrenie:

Doza inițială recomandată pentru ABILIFY este de 10 sau 15 mg pe zi, cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele.

ABILIFY este eficace în doze cuprinse între 10 și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Episoade maniacale:

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu ABILIFY este de 15 mg administrată o dată pe zi, indiferent de orarul meselor, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară I:

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

ABILIFY comprimate se administrează oral.

Copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, dozajul trebuie condus cu atenție. Cu toate

acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârșnici: nu s-a stabilit eficacitatea ABILIFY în tratamentul schizofreniei și a tulburării bipolare I la pacienții cu vârste peste 65 ani. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

Statutul de fumător: având în vedere calea de metabolizare a ABILIFY, la fumători nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei datorită interacțiunilor:

În cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori potenți ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct 4.8). Terapia antipsihotică trebuie însoțită de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut. Rezultatele unui studiu epidemiologic au arătat că nu există un risc crescut de suicid cu aripiprazol comparativ cu alte antipsihotice, la pacienții cu tulburare bipolară.

Tulburări cardiovasculare: la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Tulburări de conducere: incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, ca și în cazul altor antipsihotice, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Dischinezie tardivă: în studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat raportări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu ABILIFY apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării. Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM): SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză, nu neaparat în asocieri cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a ABILIFY.

Convulsii: în studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile.

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate demenței:

Mortalitate crescută: în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie).

Reacții adverse cerebrovasculare: în aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare.

ABILIFY nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate demenței.

Hiperglicemie și diabet zaharat: la pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu ABILIFY, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat, sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispune pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la pacienții tratați cu ABILIFY și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând ABILIFY, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei.

Hipersensibilitate: similar altor medicamente, în timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate: creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie bipolară datorită co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu ABILIFY, creșterea în greutate a fost raportată. Atunci când este întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic (vezi pct. 5.1).

Disfagia: tratamentul antipsihotic, inclusiv cu ABILIFY, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul și alte substanțe active antipsihotice, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Lactoză: ABILIFY comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, de deficit de lactază lapp sau de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este utilizat în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte nervos centrale, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolic.

Potențialul altor medicamente de a afecta ABILIFY:

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC de aripiprazol cu 107%, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol, metabolitul activ, au scăzut cu 32%, respectiv cu 47%. În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu chinidină, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP2D6, cum sunt: fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} de aripiprazol cu 63%, respectiv cu 37%. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol au crescut cu 77%, respectiv cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 cu ABILIFY, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu ABILIFY, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt: itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau 3A4, dozele de ABILIFY trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când ABILIFY este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu: diltiazem sau escitalopram) sau de CYP2D6, ar putea apărea o creștere moderată a concentrației aripiprazolului.

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor potent al CYP3A4, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC de aripiprazol au fost cu 68%, respectiv cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile

geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69%, respectiv cu 71% mai mici, decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu carbamazepină, doza de ABILIFY trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca alți inductori potenți ai CYP3A4 (cum sunt: rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor potenți ai CYP3A4, doza de ABILIFY trebuie redusă la doza recomandată.

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol.

Potențialul ABILIFY de a afecta alte medicamente:

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), 2C9 (warfarină), 2C19 (omeprazol) și 3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există studii controlate, adecvate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Aripiprazolul s-a excretat în laptele femelelor de șobolan tratate. La om, nu se cunoaște dacă aripiprazolul se excretă în laptele matern. Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, pacienții trebuie avertizați să nu folosească utilaje periculoase, inclusiv vehicule motorizate, până nu sunt siguri că aripiprazolul nu-i afectează defavorabil (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: cefalee, insomnie și greață, fiecare apărând la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu aripiprazol pe cale orală.

Următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$).

Tulburări psihice: <i>Frecvente:</i> neliniște, insomnie, anxietate <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie*
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> tulburări extrapiramidale, acatisie, tremor, amețeli, somnolență, sedare, cefalee
Tulburări oculare <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> dispepsie, vărsături, greață, constipație, hipersecreție salivară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente:</i> oboseală

Simptome extrapiramidale (SEP): *Schizofrenie:* într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52-săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatisie, distonie și diskinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3%). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 19% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1% pentru pacienții tratați cu olanzapină. *Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:* într-un studiu controlat de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3% pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6% la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7 % pentru pacienții tratați cu placebo.

În studiile placebo controlate, incidența acatisiei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% cu aripiprazol și 3,2 % cu placebo. La pacienții cu schizofrenie incidența acatisiei a fost de 6,2% cu aripiprazol și 3,0% cu placebo.

Distonie: *Efect de clasă:* Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apare la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1),

nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Alte reacții adverse:

La pacienții vârstnici cu demență, hiperglicemie și diabet zaharat, reacțiile adverse cunoscute a fi asociate cu terapia antipsihotică și, de asemenea, raportate în timpul tratamentului cu aripiprazol includ sindrom neuroleptic malign, diskinezie tardivă, convulsii, reacții adverse cerebrovasculare și mortalitate crescută (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența acestor reacții este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	reacții alergice (de exemplu: reacție anafilactică, edem angioneurotic inclusiv tumefierea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit sau urticarie)
Tulburări endocrine:	hiperglicemie, diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, comă diabetică hiperosmolară
Tulburări metabolice și de nutriție:	creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie, hiponatremie
Tulburări psihice:	agitație, nervozitate, tentativă de suicid, idei de suicid, sinucidere (vezi pct.4.4)
Tulburări ale sistemului nervos:	tulburări de vorbire, sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii grand mal
Tulburări cardiace:	prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare, moarte subită, stop cardiac, torsada vârfurilor, bradicardie
Tulburări vasculare:	sincopă, hipertensiune, evenimente tromboembolice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	spasm orofaringean, laringospasm, pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale:	pancreatită, disfagie, disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree
Tulburări hepatobiliare:	icter, hepatită, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	rabdomioliză, mialgii, rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare:	incontinență urinară, retenție urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu: hipotermie, febră), dureri în piept, edeme periferice
Investigații diagnostice:	creșterea valorii creatin fosfokinazei, creșterea glicemiei, fluctuații ale glicemiei, creșterea procentului de hemoglobină glicozilată

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele medicale potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în afecțiunea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT1a și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5HT2a.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D2 și D3, serotoninergici 5HT1a și 5HT2a și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D4, serotoninergici 5HT2c și 5HT7, alfa-1 adrenergici și histaminergici H1. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ^{11}C , un ligand al receptorului dopaminergic D2/D3, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Alte informații din studiile clinice:

Schizofrenie:

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1228 pacienți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

ABILIFY este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52-săptămâni, a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73%). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30%). Scorurile actuale pe scala frecvențelor, utilizate ca obiectiv secundar, incluzând PANSS și Scala frecvenței depresiei Montgomery-Asberg, au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26-săptămâni, la pacienți stabiliți cu schizofrenie cronică, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol și 57% în grupul placebo.

Creștere în greutate: în studiile clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26-săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7% peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (N= 18 sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (N= 45 sau 33% din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici: într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

- Colesterolul total: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<5,18 mmol/l) la crescute ($\geq 6,22$ mmol/l) a fost de 2,5% pentru aripiprazol și 2,8 % pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,15 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,115) pentru aripiprazol și -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, -0,066) pentru placebo.

- Trigliceridele preprandiale: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<1,69 mmol/l) la crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) a fost de 7,4% pentru aripiprazol și 7,0% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,046) pentru aripiprazol și -0,07 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, 0,007) pentru placebo.

- HDL: incidența schimbărilor în concentrații de la normal ($\geq 1,04$ mmol/l) la scăzute (<1,04 mmol/l) a fost 11,4% pentru aripiprazol și 12,5% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,03 mmol/l (ÎI 95%: -0,046, -0,017) pentru aripiprazol și -0,04 mmol/l (ÎI 95%: -0,056, -0,022) pentru placebo.

- LDL preprandial: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<2,59 mmol/l) la crescute ($\geq 4,14$ mmol/l) a fost 0,6% pentru aripiprazol și 0,7% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,09 mmol/l (ÎI 95%: -0,139, -0,047) pentru aripiprazol și -0,06 mmol/l (ÎI 95%: -0,116, -0,012) pentru placebo.

Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă. Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul afecțiunii bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Aripiprazolul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87%. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție:

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare:

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat în special prin trei căi de biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC de aripiprazol în plasmă.

Eliminare:

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], aproximativ 27% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60% în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârșnici:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârștei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul și rasa:

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic legate de rasă sau efecte determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Afecțiuni renale:

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Afecțiuni hepatice:

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiaza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durată de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6%).

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată

dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Stearat de magneziu

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu perforate pentru eliberarea unei doze în cutii cu 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/016-020

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Iunie 2004
Data ultimei reînnoiri: 4 Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 10 mg comprimate orodispersabile.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 10 mg.

Excipient: aspartam (E951) 2 mg pe comprimat orodispersabil.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Rotund și roz, gravat cu "A" peste "640" pe o față și cu "10" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ABILIFY este indicat pentru tratamentul schizofreniei.

ABILIFY este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în afecțiunea bipolară I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la pacienții care au avut episoade predominant maniacale și au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct.5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Schizofrenie:

Doza inițială recomandată pentru ABILIFY este de 10 sau 15 mg pe zi, cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele.

ABILIFY este eficace în doze cuprinse între 10 și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Episoade maniacale:

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu ABILIFY este de 15 mg administrată o dată pe zi, indiferent de orarul meselor, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară I:

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

Comprimatul orodispersabil trebuie plasat în cavitatea bucală, pe limbă, unde se dispersează rapid în salivă. Poate fi administrat cu sau fără lichide. Îndepărtarea intactă a comprimatului orodispersabil din cavitatea bucală se face greu. Deoarece comprimatul orodispersabil este fragil, el trebuie administrat imediat după scoaterea din blister. Ca alternativă, se dizolvă comprimatul într-o cantitate de apă și se bea suspensia rezultată.

Comprimatele orodispersabile pot fi utilizate ca alternativă la ABILIFY comprimate, la pacienții care prezintă dificultate în înghițirea ABILIFY comprimate (vezi și pct. 5.2).

ABILIFY comprimate orodispersabile se administrează oral.

Copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, dozajul trebuie condus cu atenție. Cu toate acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici: nu s-a stabilit eficacitatea ABILIFY în tratamentul schizofreniei și a tulburării bipolare I la pacienții cu vârste peste 65 ani. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

Statutul de fumător: având în vedere calea de metabolizare a aripiprazolului, la fumători nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei datorită interacțiunilor:

În cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori potenți ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct 4.8). Terapia antipsihotică trebuie însoțită de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut. Rezultatele unui studiu epidemiologic au arătat că nu există un risc crescut de suicid cu aripiprazol comparativ cu alte antipsihotice, la pacienții cu tulburare bipolară.

Tulburări cardiovasculare: la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Tulburări de conducere: incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, ca și în cazul altor antipsihotice, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Dischinezie tardivă: în studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat rapoartări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu ABILIFY apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării. Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM): SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză, nu neaparat în asociere cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a ABILIFY.

Convulsii: în studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile.

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate dementei:

Mortalitate crescută: în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie).

Reacții adverse cerebrovasculare: în aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare. ABILIFY nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate dementei.

Hiperglicemie și diabet zaharat: la pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu ABILIFY, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat, sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispune pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la pacienții tratați cu ABILIFY și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând ABILIFY, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei.

Hipersensibilitate: similar altor medicamente, în timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate: creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie bipolară datorită co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu ABILIFY, creșterea în greutate a fost raportată. Atunci când este

întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic (vezi pct. 5.1).

Disfagia: tratamentul antipsihotic, inclusiv cu ABILIFY, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul și alte substanțe active antipsihotice, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Fenilcetonurie: comprimatele orodispersabile de ABILIFY conțin aspartam, o sursă de fenilalanină, care poate fi dăunător pentru pacienții cu fenilcetonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este utilizat în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte nervos centrale, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a afecta ABILIFY:

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC de aripiprazol cu 107%, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol, metabolitul activ, au scăzut cu 32%, respectiv cu 47%. În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu chinidină, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} de aripiprazol cu 63%, respectiv cu 37%. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol au crescut cu 77%, respectiv cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 cu ABILIFY, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu ABILIFY, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau 3A4, dozele de ABILIFY trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când ABILIFY este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu: diltiazem sau escitalopram) sau de CYP2D6, ar putea apărea o creștere moderată a concentrației aripiprazolului.

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor potent al CYP3A4, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC de aripiprazol au fost cu 68%, respectiv cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69%, respectiv cu 71% mai mici, decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu carbamazepină, doza de ABILIFY trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca alți inductori potenți ai CYP3A4 (cum sunt: rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor potenți ai CYP3A4, doza de ABILIFY trebuie redusă la doza recomandată.

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol.

Potențialul ABILIFY de a afecta alte medicamente:

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), 2C9 (warfarină), 2C19 (omeprazol) și 3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există studii controlate, adecvate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Aripiprazolul s-a excretat în laptele femelelor de șobolan tratate. La om, nu se cunoaște dacă aripiprazolul se excretă în laptele matern. Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, pacienții trebuie avertizați să nu folosească utilaje periculoase, inclusiv vehicule motorizate, până nu sunt siguri că aripiprazolul nu-i afectează defavorabil (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: cefalee, insomnie și greață, fiecare apărând la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu aripiprazol pe cale orală.

Următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$).

Tulburări psihice: <i>Frecvente:</i> neliniște, insomnie, anxietate <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie*
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> tulburări extrapiramidale, acatisie, tremor, amețeli, somnolență, sedare, cefalee
Tulburări oculare <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> dispepsie, vărsături, greață, constipație, hipersecreție salivară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente:</i> oboseală

Simptome extrapiramidale (SEP): Schizofrenie: într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52-săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatisie, distonie și diskinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3%). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 19% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1% pentru pacienții tratați cu olanzapină. **Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:** într-un studiu controlat de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3% pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6% la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7% pentru pacienții tratați cu placebo.

În studiile placebo controlate, incidența acatisiei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% cu aripiprazol și 3,2% cu placebo. La pacienții cu schizofrenie incidența acatisiei a fost de 6,2% cu aripiprazol și 3,0% cu placebo.

Distonie: Efect de clasă: Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apare la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1),

nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Alte reacții adverse:

La pacienții vârstnici cu demență, hiperglicemie și diabet zaharat, reacțiile adverse cunoscute a fi asociate cu terapia antipsihotică și, de asemenea, raportate în timpul tratamentului cu aripiprazol includ sindrom neuroleptic malign, diskinezie tardivă, convulsii, reacții adverse cerebrovasculare și mortalitate crescută (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate, în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența acestor reacții este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	reacții alergice (de exemplu: reacție anafilactică, edem angioneurotic inclusiv tumefierea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit sau urticarie)
Tulburări endocrine:	hiperglicemie, diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, comă diabetică hiperosmolară
Tulburări metabolice și de nutriție:	creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie, hiponatremie
Tulburări psihice:	agitație, nervozitate, tentativă de suicid, idei de suicid, sinucidere (vezi pct.4.4)
Tulburări ale sistemului nervos:	tulburări de vorbire, sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii grand mal
Tulburări cardiace:	prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare, moarte subită, stop cardiac, torsada vârfurilor, bradicardie
Tulburări vasculare:	sincopă, hipertensiune, evenimente tromboembolice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	spasm orofaringean, laringospasm, pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale:	pancreatită, disfagie, disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree
Tulburări hepatobiliare:	icter, hepatită, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	rabdomioliză, mialgii, rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare:	incontinență urinară, retenție urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu: hipotermie, febră), dureri în piept, edeme periferice
Investigații diagnostice:	creșterea valorii creatin fosfokinazei, creșterea glicemiei, fluctuații ale glicemiei, creșterea procentului de hemoglobină glicozilată

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele medicale potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în afecțiunea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT1a și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5HT2a.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D2 și D3, serotoninergici 5HT1a și 5HT2a și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D4, serotoninergici 5HT2c și 5HT7, alfa-1 adrenergici și histaminergici H1. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ^{11}C , un ligand al receptorului dopaminergic D2/D3, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Alte informații din studiile clinice:

Schizofrenie:

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1228 pacienți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

ABILIFY este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52-săptămâni, a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73%). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30%). Scorurile actuale pe scala frecvențelor, utilizate ca obiectiv secundar, incluzând PANSS și Scala frecvenței depresiei Montgomery-Asberg, au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26-săptămâni, la pacienți stabilizați cu schizofrenie cronică, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol și 57% în grupul placebo.

Creștere în greutate: în studiile clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26-săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7% peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (N= 18 sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (N= 45 sau 33% din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici: într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

- Colesterolul total: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<5,18 mmol/l) la crescute ($\geq 6,22$ mmol/l) a fost de 2,5% pentru aripiprazol și 2,8 % pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,15 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,115) pentru aripiprazol și -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, -0,066) pentru placebo.

- Trigliceridele preprandiale: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<1,69 mmol/l) la crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) a fost de 7,4% pentru aripiprazol și 7,0% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,046) pentru aripiprazol și -0,07 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, 0,007) pentru placebo.

- HDL: incidența schimbărilor în concentrații de la normal ($\geq 1,04$ mmol/l) la scăzute (<1,04 mmol/l) a fost 11,4% pentru aripiprazol și 12,5% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,03 mmol/l (ÎI 95%: -0,046, -0,017) pentru aripiprazol și -0,04 mmol/l (ÎI 95%: -0,056, -0,022) pentru placebo.

- LDL preprandial: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<2,59 mmol/l) la crescute ($\geq 4,14$ mmol/l) a fost 0,6% pentru aripiprazol și 0,7% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,09 mmol/l (ÎI 95%: -0,139, -0,047) pentru aripiprazol și -0,06 mmol/l (ÎI 95%: -0,116, -0,012) pentru placebo.

Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă. Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul afecțiunii bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatul orodispersabil de aripiprazol este bioechivalent cu comprimatele de aripiprazol, având viteză și grad de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile de aripiprazol se pot utiliza ca o alternativă la comprimatele de aripiprazol.

Absorbție:

Aripiprazolul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87%. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție:

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare:

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat în special prin trei căi de biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC de aripiprazol în plasmă.

Eliminare:

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], aproximativ 27% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60% în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârșnici:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârștei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul și rasa:

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic legate de rasă sau efecte determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Afecțiuni renale:

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Afecțiuni hepatice:

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiaza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durată de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6%).

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată

dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Silicat de calciu
Croscarmeloză sodică
Crospovidonă
Dioxid de siliciu
Xilitol
Celuloză microcristalină
Aspartam (E951)
Acesulfam de potasiu
Aromă de vanilie (inclusiv vanilină și etil vanilină)
Acid tartaric
Stearat de magneziu

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 x 1 comprimate pe blistere din folie Al/Al perforat unidoză
Cutie cu 28 x 1 comprimate pe blistere din folie Al/Al perforat unidoză
Cutie cu 49 x 1 comprimate pe blistere din folie Al/Al perforat unidoză

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/024-026

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Iunie 2004

Data ultimei reînnoiri: 4 Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 15 mg comprimate orodispersabile.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 15 mg.

Excipient: aspartam (E951) pe comprimat orodispersabil.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Rotund și galben, gravat cu "A" peste "641" pe o față și cu "15" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ABILIFY este indicat pentru tratamentul schizofreniei.

ABILIFY este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în afecțiunea bipolară I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la pacienții care au avut episoade predominant maniacale și au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct.5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Schizofrenie:

Doza inițială recomandată pentru ABILIFY este de 10 sau 15 mg pe zi, cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele.

ABILIFY este eficace în doze cuprinse între 10 și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Episoade maniacale:

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu ABILIFY este de 15 mg administrată o dată pe zi, indiferent de orarul meselor, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară I:

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

Comprimatul orodispersabil trebuie plasat în cavitatea bucală, pe limbă, unde se dispersează rapid în salivă. Poate fi administrat cu sau fără lichide. Îndepărtarea intactă a comprimatului orodispersabil din cavitatea bucală se face greu. Deoarece comprimatul orodispersabil este fragil, el trebuie administrat imediat după scoaterea din blister. Ca alternativă, se dizolvă comprimatul într-o cantitate de apă și se bea suspensia rezultată.

Comprimatele orodispersabile pot fi utilizate ca alternativă la ABILIFY comprimate, la pacienții care prezintă dificultate în înghițirea ABILIFY comprimate (vezi și pct. 5.2).

ABILIFY comprimate orodispersabile se administrează oral.

Copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, dozajul trebuie condus cu atenție. Cu toate acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici: nu s-a stabilit eficacitatea ABILIFY în tratamentul schizofreniei și a tulburării bipolare I la pacienții cu vârste peste 65 ani. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

Statutul de fumător: având în vedere calea de metabolizare a aripiprazolului, la fumători nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei datorită interacțiunilor:

În cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori potenți ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct 4.8). Terapia antipsihotică trebuie însoțită de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut. Rezultatele unui studiu epidemiologic au arătat că nu există un risc crescut de suicid cu aripiprazol comparativ cu alte antipsihotice, la pacienții cu tulburare bipolară.

Tulburări cardiovasculare: la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Tulburări de conducere: incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, ca și în cazul altor antipsihotice, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Dischinezie tardivă: în studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat rapoartări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu ABILIFY apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării. Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM): SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză, nu neaparat în asociere cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a ABILIFY.

Convulsii: în studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile.

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate dementei:

Mortalitate crescută: în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie).

Reacții adverse cerebrovasculare: în aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare. ABILIFY nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate dementei.

Hiperglicemie și diabet zaharat: la pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu ABILIFY, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat, sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispune pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la pacienții tratați cu ABILIFY și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând ABILIFY, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei.

Hipersensibilitate: similar altor medicamente, în timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate: creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie bipolară datorită co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu ABILIFY, creșterea în greutate a fost raportată. Atunci când este

întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic (vezi pct. 5.1).

Disfagia: tratamentul antipsihotic, inclusiv cu ABILIFY, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul și alte substanțe active antipsihotice, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Fenilcetonurie: comprimatele orodispersabile de ABILIFY conțin aspartam, o sursă de fenilalanină, care poate fi dăunător pentru pacienții cu fenilcetonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este utilizat în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte nervos centrale, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a afecta ABILIFY:

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC de aripiprazol cu 107%, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol, metabolitul activ, au scăzut cu 32%, respectiv cu 47%. În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu chinidină, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} de aripiprazol cu 63%, respectiv cu 37%. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol au crescut cu 77%, respectiv cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 cu ABILIFY, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu ABILIFY, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau 3A4, dozele de ABILIFY trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când ABILIFY este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu: diltiazem sau escitalopram) sau de CYP2D6, ar putea apărea o creștere moderată a concentrației aripiprazolului.

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor potent al CYP3A4, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC de aripiprazol au fost cu 68%, respectiv cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69%, respectiv cu 71% mai mici, decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu carbamazepină, doza de ABILIFY trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca alți inductori potenți ai CYP3A4 (cum sunt: rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor potenți ai CYP3A4, doza de ABILIFY trebuie redusă la doza recomandată.

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol.

Potențialul ABILIFY de a afecta alte medicamente:

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), 2C9 (warfarină), 2C19 (omeprazol) și 3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există studii controlate, adecvate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Aripiprazolul s-a excretat în laptele femelelor de șobolan tratate. La om, nu se cunoaște dacă aripiprazolul se excretă în laptele matern. Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, pacienții trebuie avertizați să nu folosească utilaje periculoase, inclusiv vehicule motorizate, până nu sunt siguri că aripiprazolul nu-i afectează defavorabil (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: cefalee, insomnie și greață, fiecare apărând la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu aripiprazol pe cale orală.

Următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$).

Tulburări psihice: <i>Frecvente:</i> neliniște, insomnie, anxietate <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie*
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> tulburări extrapiramidale, acatisie, tremor, amețeli, somnolență, sedare, cefalee
Tulburări oculare <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> dispepsie, vărsături, greață, constipație, hipersecreție salivară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente:</i> oboseală

Simptome extrapiramidale (SEP): Schizofrenie: într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52-săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatisie, distonie și diskinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3%). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 19% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1% pentru pacienții tratați cu olanzapină. **Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:** într-un studiu controlat de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3% pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6% la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7% pentru pacienții tratați cu placebo.

În studiile placebo controlate, incidența acatisiei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% cu aripiprazol și 3,2% cu placebo. La pacienții cu schizofrenie incidența acatisiei a fost de 6,2% cu aripiprazol și 3,0% cu placebo.

Distonie: Efect de clasă: Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apare la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1),

nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Alte reacții adverse:

La pacienții vârstnici cu demență, hiperglicemie și diabet zaharat, reacțiile adverse cunoscute a fi asociate cu terapia antipsihotică și, de asemenea, raportate în timpul tratamentului cu aripiprazol includ sindrom neuroleptic malign, diskinezie tardivă, convulsii, reacții adverse cerebrovasculare și mortalitate crescută (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate, în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența acestor reacții este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	reacții alergice (de exemplu: reacție anafilactică, edem angioneurotic inclusiv tumefierea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit sau urticarie)
Tulburări endocrine:	hiperglicemie, diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, comă diabetică hiperosmolară
Tulburări metabolice și de nutriție:	creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie, hiponatremie
Tulburări psihice:	agitație, nervozitate, tentativă de suicid, idei de suicid, sinucidere (vezi pct.4.4)
Tulburări ale sistemului nervos:	tulburări de vorbire, sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii grand mal
Tulburări cardiace:	prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare, moarte subită, stop cardiac, torsada vârfurilor, bradicardie
Tulburări vasculare:	sincopă, hipertensiune, evenimente tromboembolice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	spasm orofaringean, laringospasm, pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale:	pancreatită, disfagie, disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree
Tulburări hepatobiliare:	icter, hepatită, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	rabdomioliză, mialgii, rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare:	incontinență urinară, retenție urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu: hipotermie, febră), dureri în piept, edeme periferice
Investigații diagnostice:	creșterea valorii creatin fosfokinazei, creșterea glicemiei, fluctuații ale glicemiei, creșterea procentului de hemoglobină glicozilată

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele medicale potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în afecțiunea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT1a și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5HT2a.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D2 și D3, serotoninergici 5HT1a și 5HT2a și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D4, serotoninergici 5HT2c și 5HT7, alfa-1 adrenergici și histaminergici H1. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ^{11}C , un ligand al receptorului dopaminergic D2/D3, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Alte informații din studiile clinice:

Schizofrenie:

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1228 pacienți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

ABILIFY este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52-săptămâni, a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73%). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30%). Scorurile actuale pe scala frecvențelor, utilizate ca obiectiv secundar, incluzând PANSS și Scala frecvenței depresiei Montgomery-Asberg, au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26-săptămâni, la pacienți stabilizați cu schizofrenie cronică, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol și 57% în grupul placebo.

Creștere în greutate: în studiile clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26-săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7% peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (N= 18 sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (N= 45 sau 33% din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici: într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

- Colesterolul total: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<5,18 mmol/l) la crescute ($\geq 6,22$ mmol/l) a fost de 2,5% pentru aripiprazol și 2,8 % pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,15 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,115) pentru aripiprazol și -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, -0,066) pentru placebo.

- Trigliceridele preprandiale: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<1,69 mmol/l) la crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) a fost de 7,4% pentru aripiprazol și 7,0% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,046) pentru aripiprazol și -0,07 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, 0,007) pentru placebo.

- HDL: incidența schimbărilor în concentrații de la normal ($\geq 1,04$ mmol/l) la scăzute (<1,04 mmol/l) a fost 11,4% pentru aripiprazol și 12,5% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,03 mmol/l (ÎI 95%: -0,046, -0,017) pentru aripiprazol și -0,04 mmol/l (ÎI 95%: -0,056, -0,022) pentru placebo.

- LDL preprandial: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<2,59 mmol/l) la crescute ($\geq 4,14$ mmol/l) a fost 0,6% pentru aripiprazol și 0,7% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,09 mmol/l (ÎI 95%: -0,139, -0,047) pentru aripiprazol și -0,06 mmol/l (ÎI 95%: -0,116, -0,012) pentru placebo.

Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă. Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul afecțiunii bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatul orodispersabil de aripiprazol este bioechivalent cu comprimatele de aripiprazol, având viteză și grad de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile de aripiprazol se pot utiliza ca o alternativă la comprimatele de aripiprazol.

Absorbție:

Aripiprazolul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87%. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție:

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare:

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat în special prin trei căi de biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC de aripiprazol în plasmă.

Eliminare:

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], aproximativ 27% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60% în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârșnici:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârștei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul și rasa:

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic legate de rasă sau efecte determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Afecțiuni renale:

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Afecțiuni hepatice:

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiaza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durată de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6%).

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată

dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Silicat de calciu
Croscarmeloză sodică
Crospovidonă
Dioxid de siliciu
Xilitol
Celuloză microcristalină
Aspartam (E951)
Acesulfam de potasiu
Aromă de vanilie (inclusiv vanilină și etil vanilină)
Acid tartaric
Stearat de magneziu

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 x 1 comprimate pe blistere din folie Al/Al perforat unidoză
Cutie cu 28 x 1 comprimate pe blistere din folie Al/Al perforat unidoză
Cutie cu 49 x 1 comprimate pe blistere din folie Al/Al perforat unidoză

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/027-029

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Iunie 2004

Data ultimei reînnoiri: 4 Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 30 mg comprimate orodispersabile.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 30 mg.

Excipient: aspartam (E951) 6 mg pe comprimat orodispersabil.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Rotund și roz, gravat cu "A" peste "643" pe o față și cu "30" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ABILIFY este indicat pentru tratamentul schizofreniei.

ABILIFY este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în afecțiunea bipolară I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la pacienții care au avut episoade predominant maniacale și au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct.5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Schizofrenie:

Doza inițială recomandată pentru ABILIFY este de 10 sau 15 mg pe zi, cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele.

ABILIFY este eficace în doze cuprinse între 10 și 30 mg pe zi. Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Episoade maniacale:

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu ABILIFY este de 15 mg administrată o dată pe zi, indiferent de orarul meselor, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 30 mg.

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară I:

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

Comprimatul orodispersabil trebuie plasat în cavitatea bucală, pe limbă, unde se dispersează rapid în salivă. Poate fi administrat cu sau fără lichide. Îndepărtarea intactă a comprimatului orodispersabil din cavitatea bucală se face greu. Deoarece comprimatul orodispersabil este fragil, el trebuie administrat imediat după scoaterea din blister. Ca alternativă, se dizolvă comprimatul într-o cantitate de apă și se bea suspensia rezultată.

Comprimatele orodispersabile pot fi utilizate ca alternativă la ABILIFY comprimate, la pacienții care prezintă dificultate în înghițirea ABILIFY comprimate (vezi și pct. 5.2).

ABILIFY comprimate orodispersabile se administrează oral.

Copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, dozajul trebuie condus cu atenție. Cu toate acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici: nu s-a stabilit eficacitatea ABILIFY în tratamentul schizofreniei și a tulburării bipolare I la pacienții cu vârste peste 65 ani. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

Statutul de fumător: având în vedere calea de metabolizare a aripiprazolului, la fumători nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei datorită interacțiunilor:

În cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori potenți ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct 4.8). Terapia antipsihotică trebuie însoțită de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut. Rezultatele unui studiu epidemiologic au arătat că nu există un risc crescut de suicid cu aripiprazol comparativ cu alte antipsihotice, la pacienții cu tulburare bipolară.

Tulburări cardiovasculare: la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Tulburări de conducere: incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, ca și în cazul altor antipsihotice, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Dischinezie tardivă: în studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat rapoartări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu ABILIFY apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării. Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM): SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobulinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză, nu neaparat în asociere cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a ABILIFY.

Convulsii: în studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile.

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate dementei:

Mortalitate crescută: în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie).

Reacții adverse cerebrovasculare: în aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare. ABILIFY nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate dementei.

Hiperglicemie și diabet zaharat: la pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu ABILIFY, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat, sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispune pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la pacienții tratați cu ABILIFY și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând ABILIFY, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei.

Hipersensibilitate: similar altor medicamente, în timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate: creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie bipolară datorită co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu ABILIFY, creșterea în greutate a fost raportată. Atunci când este

întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic (vezi pct. 5.1).

Disfagia: tratamentul antipsihotic, inclusiv cu ABILIFY, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul și alte substanțe active antipsihotice, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Fenilcetonurie: comprimatele orodispersabile de ABILIFY conțin aspartam, o sursă de fenilalanină, care poate fi dăunător pentru pacienții cu fenilcetonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este utilizat în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte nervos centrale, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a afecta ABILIFY:

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC de aripiprazol cu 107%, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol, metabolitul activ, au scăzut cu 32%, respectiv cu 47%. În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu chinidină, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} de aripiprazol cu 63%, respectiv cu 37%. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol au crescut cu 77%, respectiv cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 cu ABILIFY, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu ABILIFY, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau 3A4, dozele de ABILIFY trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când ABILIFY este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu: diltiazem sau escitalopram) sau de CYP2D6, ar putea apărea o creștere moderată a concentrației aripiprazolului.

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor potent al CYP3A4, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC de aripiprazol au fost cu 68%, respectiv cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69%, respectiv cu 71% mai mici, decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu carbamazepină, doza de ABILIFY trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca alți inductori potenți ai CYP3A4 (cum sunt: rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor potenți ai CYP3A4, doza de ABILIFY trebuie redusă la doza recomandată.

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol.

Potențialul ABILIFY de a afecta alte medicamente:

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), 2C9 (warfarină), 2C19 (omeprazol) și 3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există studii controlate, adecvate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Aripiprazolul s-a excretat în laptele femelelor de șobolan tratate. La om, nu se cunoaște dacă aripiprazolul se excretă în laptele matern. Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, pacienții trebuie avertizați să nu folosească utilaje periculoase, inclusiv vehicule motorizate, până nu sunt siguri că aripiprazolul nu-i afectează defavorabil (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: cefalee, insomnie și greață, fiecare apărând la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu aripiprazol pe cale orală.

Următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$).

Tulburări psihice: <i>Frecvente:</i> neliniște, insomnie, anxietate <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie*
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> tulburări extrapiramidale, acatisie, tremor, amețeli, somnolență, sedare, cefalee
Tulburări oculare <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> dispepsie, vărsături, greață, constipație, hipersecreție salivară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente:</i> oboseală

Simptome extrapiramidale (SEP): Schizofrenie: într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52-săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatisie, distonie și diskinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3%). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 19% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1% pentru pacienții tratați cu olanzapină. **Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:** într-un studiu controlat de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3% pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6% la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7% pentru pacienții tratați cu placebo.

În studiile placebo controlate, incidența acatisiei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% cu aripiprazol și 3,2% cu placebo. La pacienții cu schizofrenie incidența acatisiei a fost de 6,2% cu aripiprazol și 3,0% cu placebo.

Distonie: Efect de clasă: Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apare la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1),

nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Alte reacții adverse:

La pacienții vârstnici cu demență, hiperglicemie și diabet zaharat, reacțiile adverse cunoscute a fi asociate cu terapia antipsihotică și, de asemenea, raportate în timpul tratamentului cu aripiprazol includ sindrom neuroleptic malign, diskinezie tardivă, convulsii, reacții adverse cerebrovasculare și mortalitate crescută (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate, în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența acestor reacții este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfaticice:	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	reacții alergice (de exemplu: reacție anafilactică, edem angioneurotic inclusiv tumefierea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit sau urticarie)
Tulburări endocrine:	hiperglicemie, diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, comă diabetică hiperosmolară
Tulburări metabolice și de nutriție:	creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie, hiponatremie
Tulburări psihice:	agitație, nervozitate, tentativă de suicid, idei de suicid, sinucidere (vezi pct.4.4)
Tulburări ale sistemului nervos:	tulburări de vorbire, sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii grand mal
Tulburări cardiace:	prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare, moarte subită, stop cardiac, torsada vârfurilor, bradicardie
Tulburări vasculare:	sincopă, hipertensiune, evenimente tromboembolice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	spasm orofaringean, laringospasm, pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale:	pancreatită, disfagie, disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree
Tulburări hepatobiliare:	icter, hepatită, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	rabdomioliză, mialgii, rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare:	incontinență urinară, retenție urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu: hipotermie, febră), dureri în piept, edeme periferice
Investigații diagnostice:	creșterea valorii creatin fosfokinazei, creșterea glicemiei, fluctuații ale glicemiei, creșterea procentului de hemoglobină glicozilată

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele medicale potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în afecțiunea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT1a și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5HT2a.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D2 și D3, serotoninergici 5HT1a și 5HT2a și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D4, serotoninergici 5HT2c și 5HT7, alfa-1 adrenergici și histaminergici H1. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ^{11}C , un ligand al receptorului dopaminergic D2/D3, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Alte informații din studiile clinice:

Schizofrenie:

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1228 pacienți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

ABILIFY este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52-săptămâni, a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73%). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30%). Scorurile actuale pe scala frecvențelor, utilizate ca obiectiv secundar, incluzând PANSS și Scala frecvenței depresiei Montgomery-Asberg, au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26-săptămâni, la pacienți stabiliți cu schizofrenie cronică, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol și 57% în grupul placebo.

Creștere în greutate: în studiile clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26-săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7% peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (N= 18 sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (N= 45 sau 33% din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici: într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

- Colesterolul total: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<5,18 mmol/l) la crescute ($\geq 6,22$ mmol/l) a fost de 2,5% pentru aripiprazol și 2,8 % pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,15 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,115) pentru aripiprazol și -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, -0,066) pentru placebo.

- Trigliceridele preprandiale: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<1,69 mmol/l) la crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) a fost de 7,4% pentru aripiprazol și 7,0% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,046) pentru aripiprazol și -0,07 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, 0,007) pentru placebo.

- HDL: incidența schimbărilor în concentrații de la normal ($\geq 1,04$ mmol/l) la scăzute (<1,04 mmol/l) a fost 11,4% pentru aripiprazol și 12,5% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,03 mmol/l (ÎI 95%: -0,046, -0,017) pentru aripiprazol și -0,04 mmol/l (ÎI 95%: -0,056, -0,022) pentru placebo.

- LDL preprandial: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<2,59 mmol/l) la crescute ($\geq 4,14$ mmol/l) a fost 0,6% pentru aripiprazol și 0,7% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,09 mmol/l (ÎI 95%: -0,139, -0,047) pentru aripiprazol și -0,06 mmol/l (ÎI 95%: -0,116, -0,012) pentru placebo.

Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă. Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul afecțiunii bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatul orodispersabil de aripiprazol este bioechivalent cu comprimatele de aripiprazol, având viteză și grad de absorbție similare. Comprimatele orodispersabile de aripiprazol se pot utiliza ca o alternativă la comprimatele de aripiprazol.

Absorbție:

Aripiprazolul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87%. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție:

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare:

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat în special prin trei căi de biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC de aripiprazol în plasmă.

Eliminare:

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], aproximativ 27% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60% în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârșnici:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârștei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul și rasa:

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic legate de rasă sau efecte determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Afecțiuni renale:

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Afecțiuni hepatice:

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscină și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiaza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durată de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6%).

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată

dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Silicat de calciu
Croscarmeloză sodică
Crospovidonă
Dioxid de siliciu
Xilitol
Celuloză microcristalină
Aspartam (E951)
Acesulfam de potasiu
Aromă de vanilie (inclusiv vanilină și etil vanilină)
Acid tartaric
Stearat de magneziu

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 x 1 comprimate pe blistere din folie Al/Al perforat unidoză
Cutie cu 28 x 1 comprimate pe blistere din folie Al/Al perforat unidoză
Cutie cu 49 x 1 comprimate pe blistere din folie Al/Al perforat unidoză

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/030-032

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Iunie 2004

Data ultimei reînnoiri: 4 Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 1 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține aripiprazol 1 mg .

Excipienți: fructoză 200 mg/ml
zahăr 400 mg/ml
metil parahidroxibenzoat (E218) 1,8 mg/ml
propil parahidroxibenzoat (E216) 0,2 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală
Lichid limpede, incolor până la slab colorat în galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ABILIFY este indicat pentru tratamentul schizofreniei.
ABILIFY este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe în afecțiunea bipolară I și pentru prevenirea unui nou episod maniacal la pacienții care au avut episoade predominant maniacale și au răspuns la tratamentul cu aripiprazol (vezi pct.5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Soluția orală de ABILIFY poate fi folosită ca alternativă la comprimatele de ABILIFY la pacienți care au dificultăți în înghițirea comprimatelor de ABILIFY (vezi pct. 5.2).

Schizofrenie:

Doza inițială recomandată pentru ABILIFY este de 10 sau 15 mg pe zi (de exemplu, 10 sau 15 ml soluție/zi), cu o doză de întreținere de 15 mg pe zi, administrată după o schemă terapeutică în priză unică, fără legătură cu mesele. În cutia de carton este inclusă o linguriță dozatoare și un picurător dozator de 2 ml.

ABILIFY este eficace în doze cuprinse între 10 și 30 mg pe zi (de exemplu 10 până la 30 ml soluție pe zi). Nu s-a demonstrat creșterea eficacității la doze mai mari decât doza zilnică de 15 mg, cu toate că unii pacienți pot prezenta beneficii la o doză mai mare. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 30 mg.

Episoade maniacale:

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu ABILIFY este de 15 mg (de exemplu 15 ml soluție/zi) administrată o dată pe zi, indiferent de orarul meselor, ca monoterapie sau ca terapie asociată (vezi pct. 5.1). Anumiți pacienți pot beneficia de o doză mai mare. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 30 mg (de exemplu 30 ml soluție/zi).

Prevenirea recurenței episoadelor maniacale în tulburarea bipolară I:

Pentru prevenirea recurenței episoadelor maniacale la pacienții la care s-a administrat aripiprazol, se continuă terapia cu aceeași doză. Ajustarea dozei zilnice, inclusiv reducerea dozei, trebuie luată în considerare pe baza stării clinice.

ABILIFY soluție orală se administrează oral.

Copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, dozajul trebuie condus cu atenție. Cu toate acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici: nu s-a stabilit eficacitatea ABILIFY în tratamentul schizofreniei și a tulburării bipolare I la pacienții cu vârste peste 65 ani. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Statutul de fumător: având în vedere calea de metabolizare a ABILIFY, la fumători nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei datorită interacțiunilor:

În cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori potenți ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dipozitie și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct 4.8). Terapia antipsihotică trebuie însoțită de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut. Rezultatele unui studiu epidemiologic au arătat că nu există un risc crescut de suicid cu aripiprazol comparativ cu alte antipsihotice, la pacienții cu tulburare bipolară.

Tulburări cardiovasculare: la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Tulburări de conducere: incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, ca și în cazul altor antipsihotice, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Dischinezie tardivă: în studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat rapoartări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu ABILIFY apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării. Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM): SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză, nu neaparat în asociere cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a ABILIFY.

Convulsii: în studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile.

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate dementei:

Mortalitate crescută: în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat un risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie).

Reacții adverse cerebrovasculare: în aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare. ABILIFY nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate dementei.

Hiperglicemie și diabet zaharat: la pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu ABILIFY, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat, sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispune pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la pacienții tratați cu ABILIFY și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând ABILIFY, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei.

Hipersensibilitate: similar altor medicamente, în timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate: creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie bipolară datorită co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu ABILIFY, creșterea în greutate a fost raportată. Atunci când este întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic (vezi pct. 5.1).

Disfagia: tratamentul antipsihotic, inclusiv cu ABILIFY, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul și alte substanțe active antipsihotice, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Intoleranță:

Soluția orală conține fructoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Soluția orală conține metil parahidroxibenzoat și propil parahidroxibenzoat care pot cauza reacții alergice (posibil întârziate).

Soluția orală conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze soluția orală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este utilizat în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte nervos centrale, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a afecta ABILIFY:

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC de aripiprazol cu 107%, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol, metabolitul activ, au scăzut cu 32%, respectiv cu 47%. În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu chinidină, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} de aripiprazol cu 63%, respectiv cu 37%. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol au crescut cu 77%, respectiv cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 cu ABILIFY, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu ABILIFY, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt

itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau 3A4, dozele de ABILIFY trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când ABILIFY este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu: diltiazem sau escitalopram) sau de CYP2D6, ar putea apărea o creștere moderată a concentrației aripiprazolului.

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor potent al CYP3A4, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC de aripiprazol au fost cu 68%, respectiv cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69%, respectiv cu 71% mai mici, decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu carbamazepină, doza de ABILIFY trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca alți inductori potenți ai CYP3A4 (cum sunt: rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor potenți ai CYP3A4, doza de ABILIFY trebuie redusă la doza recomandată.

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol.

Potențialul ABILIFY de a afecta alte medicamente:

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), 2C9 (warfarină), 2C19 (omeprazol) și 3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există studii controlate, adecvate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Aripiprazolul s-a excretat în laptele femelelor de șobolan tratate. La om, nu se cunoaște dacă aripiprazolul se excretă în laptele matern. Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, pacienții trebuie avertizați să nu folosească utilaje periculoase, inclusiv vehicule motorizate, până nu sunt siguri că aripiprazolul nu-i afectează defavorabil (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: cefalee, insomnie și greață, fiecare apărând la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu aripiprazol pe cale orală.

Următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$).

Tulburări psihice: <i>Frecvente:</i> neliniște, insomnie, anxietate <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie*
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> tulburări extrapiramidale, acatisie, tremor, amețeli, somnolență, sedare, cefalee
Tulburări oculare <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente:</i> dispepsie, vărsături, greață, constipație, hipersecreție salivară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente:</i> oboseală

Simptome extrapiramidale (SEP): *Schizofrenie:* într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52-săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatisie, distonie și diskinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3%). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 19% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1% pentru pacienții tratați cu olanzapină. *Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:* într-un studiu controlat de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3% pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6% la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7 % pentru pacienții tratați cu placebo.

În studiile placebo controlate, incidența acatisiei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% cu aripiprazol și 3,2 % cu placebo. La pacienții cu schizofrenie incidența acatisiei a fost de 6,2% cu aripiprazol și 3,0% cu placebo.

Distonie: *Efect de clasă:* Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apare la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1),

nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Alte reacții adverse:

La pacienții vârstnici cu demență, hiperglicemie și diabet zaharat, reacții adverse cunoscute a fi asociate cu terapia antipsihotică și, de asemenea, raportate în timpul tratamentului cu aripiprazol includ sindrom neuroleptic malign, diskinezie tardivă, convulsii, reacții adverse cerebrovasculare și mortalitate crescută (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența acestor reacții este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	reacții alergice (de exemplu: reacție anafilactică, edem angioneurotic inclusiv tumefierea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit sau urticarie)
Tulburări endocrine:	hiperglicemie, diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, comă diabetică hiperosmolară
Tulburări metabolice și de nutriție:	creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie, hiponatremie
Tulburări psihice:	agitație, nervozitate, tentativă de suicid, idei de suicid, sinucidere (vezi pct.4.4)
Tulburări ale sistemului nervos:	tulburări de vorbire, sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii grand mal
Tulburări cardiace:	prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare, moarte subită, stop cardiac, torsada vârfurilor, bradicardie
Tulburări vasculare:	sincopă, hipertensiune, evenimente tromboembolice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	spasm orofaringean, laringospasm, pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale:	pancreatită, disfagie, disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree
Tulburări hepatobiliare:	icter, hepatită, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	rabdomioliză, mialgii, rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare:	incontinență urinară, retenție urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu: hipotermie, febră), dureri în piept, edeme periferice
Investigații diagnostice:	creșterea valorii creatin fosfokinazei, creșterea glicemiei, fluctuații ale glicemiei, creșterea procentului de hemoglobină glicozilată

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele medicale potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol, supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în afecțiunea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT1a și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5HT2a.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D2 și D3, serotoninergici 5HT1a și 5HT2a și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D4, serotoninergici 5HT2c și 5HT7, alfa-1 adrenergici și histaminergici H1. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ¹¹C, un ligand al receptorului dopaminergic D2/D3, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Alte informații din studiile clinice:

Schizofrenie:

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1228 pacienți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea aripiprazolului s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

ABILIFY este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52-săptămâni, a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73%). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol (30%). Scorurile actuale pe scala frecvențelor, utilizate ca obiectiv secundar, incluzând PANSS și Scala frecvenței depresiei Montgomery-Asberg, au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26-săptămâni, la pacienți stabiliți cu schizofrenie cronică, aripiprazolul a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol și 57% în grupul placebo.

Creștere în greutate: în studiile clinice, aripiprazolul nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26-săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7% peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol (N= 18 sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina (N= 45 sau 33% din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici: într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

- Colesterolul total: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<5,18 mmol/l) la crescute ($\geq 6,22$ mmol/l) a fost de 2,5% pentru aripiprazol și 2,8 % pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,15 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,115) pentru aripiprazol și -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, -0,066) pentru placebo.

- Trigliceridele preprandiale: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<1,69 mmol/l) la crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) a fost de 7,4% pentru aripiprazol și 7,0% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,046) pentru aripiprazol și -0,07 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, 0,007) pentru placebo.

- HDL: incidența schimbărilor în concentrații de la normal ($\geq 1,04$ mmol/l) la scăzute (<1,04 mmol/l) a fost 11,4% pentru aripiprazol și 12,5% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,03 mmol/l (ÎI 95%: -0,046, -0,017) pentru aripiprazol și -0,04 mmol/l (ÎI 95%: -0,056, -0,022) pentru placebo.

- LDL preprandial: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<2,59 mmol/l) la crescute ($\geq 4,14$ mmol/l) a fost 0,6% pentru aripiprazol și 0,7% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,09 mmol/l (ÎI 95%: -0,139, -0,047) pentru aripiprazol și -0,06 mmol/l (ÎI 95%: -0,116, -0,012) pentru placebo.

Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I:

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă. Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și controlate activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul afecțiunii bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Aripiprazolul este bine absorbit, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 3-5 ore după administrarea dozei. Aripiprazolul suferă metabolizări pre-sistemice minime. Biodisponibilitatea orală absolută a comprimatelor este de 87%. Alimentele cu conținut mare de lipide nu influențează farmacocinetica aripiprazolului.

Distribuție:

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare:

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat în special prin trei căi de biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC de aripiprazol în plasmă.

Eliminare:

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], aproximativ 27% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60% în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Soluția orală:

Aripiprazolul administrat sub formă de soluție orală este bine absorbit. La doze echivalente, concentrațiile plasmatice maxime de aripiprazol (C_{max}) din soluție au fost ceva mai mari dar expunerea sistemică (ASC) a fost echivalentă cu cea de la comprimate. Un studiu de bioechivalență la subiecți sănătoși a comparat farmacocinetica a 30 mg aripiprazol din soluția orală cu 30 mg aripiprazol din

comprimate, valoarea C_{max} medie geometrică a raportului soluție la comprimate a fost de 122 % (N=30). Farmacocinetica aripiprazolului în doze unice a fost liniară și proporțională cu doza.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârstnici:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârstei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul și rasa:

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic legate de rasă sau efecte determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Afecțiuni renale:

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Afecțiuni hepatice:

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscina și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță, un efect suplimentar observat a fost colelitiiza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m^2). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durată de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților ai hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6%).

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC) și la iepure, la

doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic
Fructoză
Glicerină
Acid lactic
Metil parahidroxibenzoat (E218)
Propilen glicol
Propil parahidroxibenzoat (E216)
Hidroxid de sodiu
Zahăr
Apă purificată

Cremă naturală de portocale cu alte arome naturale.

6.2 Incompatibilități

Soluția orală nu trebuie diluată înainte de administrare cu alte lichide sau amestecată cu alimente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
6 luni după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane PET cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, conținând 50, 150, sau 480 ml/ flacon.

Fiecare cutie de carton conține 1 flacon, o măsură dozatoare și un picurător calibrat din propilenă - polietilenă de joasă densitate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/033-035

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Iunie 2004

Data ultimei reînnoiri: 4 Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 7,5 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține aripiprazol 7,5 mg.

Fiecare flacon conține aripiprazol 9,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție apoasă, limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ABILIFY soluție injectabilă este indicat pentru controlul rapid al agitației și al tulburărilor de comportament la pacienții cu schizofrenie sau la pacienții cu episoade maniacale în afecțiunea bipolară I atunci când terapia orală nu este adecvată.

Tratamentul cu aripiprazol soluție injectabilă trebuie întrerupt imediat ce starea clinică permite acest lucru și se poate iniția terapia orală cu aripiprazol.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată pentru aripiprazol soluție injectabilă este de 9,75 mg (1,3 ml), administrată sub formă de injecție unică intramusculară. Aripiprazolul este eficace în doze cuprinse între 5,25 și 15 mg, ca injecție unică. În funcție de statutul clinic individual se poate administra o doză mai mică de 5,25 mg (0,7 ml), care trebuie să includă și medicamentele administrate deja, pentru întreținere sau pentru tratament acut (vezi pct. 4.5). În funcție de statutul clinic individual se poate administra a doua injecție la 2 ore după prima injecție și nu trebuie administrate mai mult de 3 injecții în 24 ore.

Doza zilnică maximă de aripiprazol este de 30 mg (incluzând toate formele farmaceutice de aripiprazol).

Dacă se recomandă continuarea tratamentului cu forma orală de aripiprazol, vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ABILIFY comprimate, ABILIFY comprimate orodispersabile, sau pentru ABILIFY soluție orală.

ABILIFY soluție injectabilă se administrează intramuscular.

Pentru a crește absorbția și a minimiza variabilitatea, se recomandă injectarea în mușchiul deltoid sau profund în mușchiul gluteu mare, pentru a evita regiunile adipoză.

Soluția injectabilă de ABILIFY nu trebuie administrată intravenos sau subcutanat.

Soluția injectabilă de ABILIFY este gata pentru utilizare și se recomandă utilizarea numai pentru o perioadă scurtă de timp (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți: nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili recomandări. La acești pacienți, dozajul trebuie condus cu atenție. Cu toate acestea, doza zilnică maximă de 30 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Vârșnici: nu s-a stabilit eficacitatea ABILIFY soluție injectabilă la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Din cauza sensibilității mai mari a acestei populații, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică, atunci când factorii clinici o justifică (vezi pct. 4.4).

Sex: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții de sex feminin, comparativ cu pacienții de sex masculin (vezi pct. 5.2).

Statutul de fumător: având în vedere calea de metabolizare a ABILIFY, la fumători nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Ajustarea dozei datorită interacțiunilor:

În cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A4 sau CYP2D6 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie redusă. Când inhibitorii CYP3A4 sau CYP2D6 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie crescută (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de inductori potenți ai CYP3A4 cu aripiprazol, doza de aripiprazol trebuie crescută. Când inductorii CYP3A4 sunt retrași din terapia asociată, doza de aripiprazol trebuie redusă la doza recomandată (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu s-a stabilit eficacitatea soluției injectabile de aripiprazol la pacienții cu agitație și tulburări de comportament în cazul altor afecțiuni decât schizofrenia și episoade maniacale în afecțiunea bipolară I.

Adminstrarea concomitentă de antipsihotice injectabile cu benzodiazepine administrate pe cale parenterală, se poate asocia cu sedare excesivă și deprimare cardiorespiratorie. Dacă la tratamentul cu benzodiazepine administrate parenteral este necesar tratament suplimentar cu aripiprazol soluție injectabilă, pacienții trebuie monitorizați pentru sedare excesivă și pentru hipotensiune ortostatică (vezi pct. 4.5).

Pacienții la care se administrează aripiprazol soluție injectabilă, trebui supravegheați pentru hipotensiune ortostatică. Tensiunea arterială, pulsul, frecvența respiratorie și starea de conștiență trebuie monitorizate cu regularitate.

Nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea aripiprazolului soluție injectabilă, la pacienții cu intoxicație cu alcool etilic sau cu alte medicamente (eliberate cu prescripție medicală sau fără).

În timpul tratamentului antipsihotic, îmbunătățirea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Apariția comportamentului suicidar este inerent în cazul afecțiunilor psihotice și a tulburărilor de dispoziție și în unele cazuri s-a raportat precoce după inițierea sau schimbarea terapiei antipsihotice, inclusiv a tratamentului cu aripiprazol (vezi pct 4.8). Terapia antipsihotică trebuie însoțită de supraveghere atentă a pacienților cu risc crescut. Rezultatele unui studiu epidemiologic au arătat că nu

există un risc crescut de suicid cu aripiprazol comparativ cu alte antipsihotice, la pacienții cu tulburare bipolară.

Tulburări cardiovasculare: la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere), afecțiuni cerebrovasculare, condiții care predispun la hipotensiune (deshidratări, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau hipertensiune, inclusiv forma cu evoluție accelerată sau malignă, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Tulburări de conducere: incidența intervalului QT prelungit în studiile clinice cu aripiprazol a fost comparabilă cu placebo. La pacienții cu istoric familial de QT prelungit, ca și în cazul altor antipsihotice, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție.

Dischinezie tardivă: în studiile clinice cu durata de cel mult un an, au existat raportări mai puțin frecvente de dischinezie determinată de tratamentul cu aripiprazol. Dacă la pacienții tratați cu ABILIFY apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării. Aceste simptome se pot agrava temporar sau chiar pot să apară după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM): SNM este un sindrom complex, potențial letal, asociat administrării medicamentelor antipsihotice. În studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri rare de SNM. Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexia, rigiditatea musculară, alterarea statusului mental și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau tensiune arterială oscilantă, tahicardie, diaforeză și tulburări cardiace de ritm). Alte semne pot include creșterea valorii creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Cu toate acestea, s-au raportat creșteri ale creatin fosfokinazei și rabdomioliză, nu neaparat în asocieri cu SNM. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome caracteristice pentru SNM sau prezintă febră foarte mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice de SNM, trebuie întreruptă administrarea tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv a ABILIFY.

Convulsii: în studiile clinice, în timpul tratamentului cu aripiprazol s-au raportat cazuri mai puțin frecvente de convulsii. Ca urmare, aripiprazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau cu afecțiuni asociate cu convulsiile.

Pacienți vârstnici cu psihoze asociate dementei:

Mortalitate crescută: în trei studii clinice controlate cu placebo (n= 938; vârsta medie: 82,4 ani; interval: 56-99 ani), efectuate cu aripiprazol la pacienți vârstnici cu psihoze asociate cu boala Alzheimer, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat risc crescut de deces, comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu aripiprazol, frecvența decesului a fost de 3,5%, comparativ cu 1,7% în grupul placebo. Deși cauzele de deces au variat, majoritatea au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie).

Reacții adverse cerebrovasculare: în aceleași studii clinice, la pacienți (vârsta medie: 84 ani; interval: 78-88 ani) s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare (de exemplu: accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor), incluzând decese. În ansamblu, în aceste studii, la 1,3% dintre pacienții tratați cu aripiprazol s-au raportat reacții adverse cerebrovasculare, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, într-unul dintre aceste studii, un studiu cu doză fixă, la pacienții tratați cu aripiprazol a existat o relație semnificativă dependentă de doză a reacțiilor adverse cerebrovasculare.

ABILIFY nu este indicat pentru tratamentul psihozelor asociate dementei.

Hiperglicemie și diabet zaharat: la pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv cu ABILIFY, s-a raportat hiperglicemie, în unele cazuri marcată și asociată cu cetoacidoză și comă hiperosmolară sau deces. Obezitatea și antecedentele familiale de diabet zaharat, sunt unii dintre factorii de risc ce ar putea predispuce pacienții la complicații severe. În studiile clinice cu aripiprazol, nu au existat diferențe semnificative între frecvențele incidenței hiperglicemiei asociate reacțiilor adverse (incluzând diabetul zaharat) sau ale valorilor de laborator anormale ale glicemiei, comparativ cu placebo. Nu este disponibil un risc precis estimat pentru hiperglicemia asociată reacțiilor adverse la

pacienții tratați cu ABILIFY și alte antipsihotice atipice, pentru a permite comparații directe. Pacienții tratați cu orice antipsihotice, incluzând ABILIFY, trebuie supravegheați pentru a se observa semnele și simptomele de hiperglicemie (cum sunt: polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat sau cu factori de risc pentru diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a se observa reducerea controlului glucozei.

Hipersensibilitate: similar altor medicamente, în timpul utilizării de aripiprazol pot să apară reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin simptome alergice (vezi pct. 4.8).

Creșterea în greutate: creșterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienții cu schizofrenie și manie bipolară datorită co-morbidităților, a utilizării antipsihoticelor cunoscute a determina creșteri în greutate, a stilului de viață dezordonat, și ar putea determina complicații severe. În perioada post-autorizare, printre pacienții tratați cu ABILIFY, a fost raportată creșterea în greutate. Atunci când este întâlnită, apare mai ales la cei cu factori de risc semnificativi, precum antecedente de diabet, afecțiuni ale tiroidei sau adenom de glandă pituitară. Nu s-a evidențiat în studiile clinice că aripiprazolul induce creșteri în greutate semnificative clinic (vezi pct. 5.1).

Disfagia: tratamentul antipsihotic, inclusiv cu ABILIFY, s-a asociat cu afectarea motilității esofagiene și aspirație. Aripiprazolul și alte substanțe active antipsihotice, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece aripiprazolul este un antagonist al receptorilor α_1 -adrenergici, poate să potențeze efectul anumitor antihipertensive.

Deoarece efectele principale ale aripiprazolului se exercită la nivel nervos central, este necesară prudență când aripiprazolul este utilizat în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efecte nervos centrale, caz în care se produce același tip de reacții adverse, cum este sedarea (vezi pct. 4.8).

Trebuie avut grijă atunci când aripiprazolul este administrat împreună cu alte medicamente cunoscute a determina prelungirea intervalului QT sau a afecta echilibrul electrolitic.

Potențialul altor medicamente de a afecta ABILIFY:

Administrarea soluției injectabile de lorazepam concomitent cu soluția injectabilă de aripiprazol nu influențează farmacocinetica aripiprazolului. Cu toate acestea, într-un studiu cu aripiprazol, administrat intramuscular în doză unică la subiecți sănătoși (doză de 15 mg) concomitent cu lorazepam (doză de 2 mg) intramuscular, intensitatea sedării a fost mai mare în cazul asocierii decât în cazul administrării aripiprazolului în monoterapie.

Un inhibitor al secreției gastrice acide, famotidina, antagonist al receptorilor H₂, reduce viteza absorbției aripiprazolului, dar acest efect nu este considerat relevant clinic.

Aripiprazolul este metabolizat prin multiple căi metabolice care implică enzimele CYP2D6 și CYP3A4, dar nu și enzimele CYP1A. De aceea, pentru fumători nu este necesară ajustarea dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP2D6 (chinidina) a crescut ASC de aripiprazol cu 107%, în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol, metabolitul activ, au scăzut cu 32%, respectiv cu 47%. În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu chinidină, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, să aibă efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, un inhibitor potent al CYP3A4 (ketoconazolul) a crescut ASC și C_{max} de aripiprazol cu 63%, respectiv cu 37%. Valorile ASC și C_{max} de dehidro-aripiprazol au crescut cu 77%, respectiv cu 43%. La pacienții care metabolizează lent prin CYP2D6, utilizarea

concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 poate determina concentrații plasmatiche mai mari de aripiprazol, comparativ cu cele ale pacienților care metabolizează rapid prin CYP2D6. În cazul în care se are în vedere administrarea concomitentă a ketoconazolului sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 cu ABILIFY, beneficiile potențiale trebuie să depășească eventualele riscuri pentru pacient. Dacă se administrează ketoconazol concomitent cu ABILIFY, doza de ABILIFY trebuie redusă la aproximativ jumătate din doza prescrisă. Deoarece se așteaptă ca alți inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și inhibitorii proteazei HIV, să prezinte efecte similare, trebuie aplicate reduceri similare ale dozei.

După întreruperea administrării unui inhibitor al CYP2D6 sau 3A4, dozele de ABILIFY trebuie crescute la valorile anterioare inițierii terapiei concomitente.

Atunci când ABILIFY este utilizat împreună cu inhibitori slabi de CYP3A4 (de exemplu: diltiazem sau escitalopram) sau de CYP2D6, ar putea apărea o creștere moderată a concentrației aripiprazolului.

După administrarea concomitentă a carbamazepinei, un inductor potent al CYP3A4, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC de aripiprazol au fost cu 68%, respectiv cu 73% mai mici, comparativ cu valorile obținute în cazul administrării aripiprazolului (30 mg) în monoterapie. În mod similar, după administrarea concomitentă a carbamazepinei, pentru dehidro-aripiprazol, mediile geometrice ale valorilor C_{max} și ASC au fost cu 69%, respectiv cu 71% mai mici, decât cele obținute după monoterapie cu aripiprazol.

În cazul administrării concomitente de ABILIFY cu carbamazepină, doza de ABILIFY trebuie dublată. Deoarece se așteaptă ca alți inductori potenți ai CYP3A4 (cum sunt: rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, efavirenzul, nevirapina și sunătoarea) să prezinte efecte similare, trebuie aplicate creșteri similare ale dozei. După întreruperea administrării inductorilor potenți ai CYP3A4, doza de ABILIFY trebuie redusă la doza recomandată.

Atunci când fie litiul, fie valproatul au fost administrate concomitent cu aripiprazol, nu s-a observat nicio modificare semnificativă clinic a concentrațiilor de aripiprazol.

Potențialul ABILIFY de a afecta alte medicamente:

Adminstrarea soluției injectabile de aripiprazol concomitent cu soluția injectabilă de lorazepam nu influențează farmacocinetica lorazepamului. Cu toate acestea, într-un studiu cu aripiprazol, administrat intramuscular în doză unică la subiecți sănătoși (doză de 15 mg) concomitent cu lorazepam (doză de 2 mg) intramuscular, hipotensiunea arterială observată a fost mai mare în cazul asocierii decât în cazul administrării lorazepamului în monoterapie.

În studiile clinice, doze de aripiprazol de 10-30 mg pe zi nu au prezentat un efect semnificativ asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 (raport dextrometorfan/3-metoximorfinan), 2C9 (warfarină), 2C19 (omeprazol) și 3A4 (dextrometorfan). În plus, *in vitro*, aripiprazol și dehidro-aripiprazol nu au dovedit potențial de alterare a metabolizării mediate pe calea CYP1A2. De aceea, este puțin probabil ca aripiprazolul să determine interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, mediate de către aceste enzime.

Atunci când aripiprazolul s-a administrat concomitent, fie cu valproat, litiu sau lamotrigină, nu s-a observat nicio modificare importantă clinic a concentrațiilor de valproat, litiu sau lamotrigină.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există studii controlate, adecvate cu aripiprazol la femeile gravide. S-au raportat anomalii congenitale; cu toate acestea, relația cauzală cu aripiprazolul nu a putut fi stabilită. Studiile la animale nu pot exclude potențialul toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Pacientele trebuie sfătuite să-și informeze medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu aripiprazol. Din cauza informațiilor insuficiente privind siguranța la om și a problemelor ridicate de

studiile privind reproducerea la animale, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiile așteptate justifică clar riscul potențial pentru făt.

Aripiprazolul s-a excretat în laptele femelelor de șobolan tratate. La om, nu se cunoaște dacă aripiprazolul se excretă în laptele matern. Pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează aripiprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ca și în cazul altor antipsihotice, pacienții trebuie avertizați să nu folosească utilaje periculoase, inclusiv vehicule motorizate, până nu sunt siguri că aripiprazolul nu-i afectează defavorabil (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice controlate cu placebo sunt: greață, cefalee, amețeală și somnolență, toate apărând la aproximativ 7% dintre pacienții tratați cu aripiprazol soluție injectabilă.

În studiile clinice cu aripiprazol soluție injectabilă (vezi pct. 5.1), următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$).

Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> somnolență, amețeli, cefalee, acatisie
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*, hipertensiune diastolică*
Tulburări gastrointestinale <i>Frecvente:</i> vărsături, greață <i>Mai puțin frecvente:</i> gură uscată*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente:</i> oboseală*

În studiile clinice cu forma farmaceutică orală de aripiprazol (vezi pct 5.1), următoarele reacții adverse apar mai frecvent ($\geq 1/100$) decât cu placebo sau au fost identificate ca reacții adverse posibil relevante medical (*):

Tulburări psihice <i>Frecvente:</i> neliniște, insomnie, anxietate <i>Mai puțin frecvente:</i> depresie*
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente:</i> tulburări extrapiramidale, acatisie, tremor, amețeli, somnolență, sedare, cefalee
Tulburări oculare <i>Frecvente:</i> vedere încețoșată
Tulburări cardiace <i>Mai puțin frecvente:</i> tahicardie*
Tulburări vasculare <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială ortostatică*
Tulburări gastrointestinale <i>Frecvente:</i> dispepsie, vărsături, greață, constipație, hipersecreție salivară

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvențe: oboșală

Simptome extrapiramidale (SEP): Schizofrenie: într-un studiu controlat pe termen lung, cu durata de 52-săptămâni, pacienții tratați cu aripiprazol au prezentat o incidență globală a SEP mai mică (25,8%), incluzând parkinsonism, acatisie, distonie și diskinezie, comparativ cu cei tratați cu haloperidol (57,3%). Într-un studiu controlat cu placebo pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 19% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 13,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Într-un alt studiu controlat pe termen lung, cu durata de 26-săptămâni, incidența SEP a fost de 14,8% pentru pacienții tratați cu aripiprazol și de 15,1% pentru pacienții tratați cu olanzapină. Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I: într-un studiu controlat de 12 săptămâni, incidența SEP a fost 23,5% pentru pacienții tratați cu aripiprazol, și 53,3% pentru pacienții tratați cu haloperidol. Într-un alt studiu de 12 săptămâni, incidența SEP a fost de 26,6% la pacienții tratați cu aripiprazol și 17,6% la cei tratați cu litiu. În faza de menținere pe termen lung, a unui studiu placebo-controlat de 26 săptămâni, incidența SEP a fost de 18,2 % pentru pacienții tratați cu aripiprazol și 15,7% pentru pacienții tratați cu placebo.

În studiile placebo controlate, incidența acatisiei la pacienții cu boală bipolară a fost de 12,1% cu aripiprazol și 3,2% cu placebo. La pacienții cu schizofrenie incidența acatisiei a fost de 6,2% cu aripiprazol și 3,0% cu placebo.

Distonie: Efect de clasă: Simptome de distonie, contracții neobișnuite prelungite ale grupelor musculare, pot apare la indivizii susceptibili, în timpul primelor zile de tratament. Simptomele distonice includ: spasm al mușchilor gâtului, uneori progresând către contracturi ale gâtului, dificultate la înghițire, dificultate în respirație, și/sau protruzia limbii. Deși aceste simptome pot să apară la doze mici, ele apar mai frecvent și cu severitate mai mare, la medicamente antipsihotice de primă generație cu potențial mare și la doze mai mari. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la grupele de vârstă mai tânără.

Comparația între aripiprazol și placebo în ceea ce privește proporția pacienților care prezintă modificări potențiale semnificative clinic ale parametrilor de laborator uzuali și lipidici (vezi pct. 5.1), nu a evidențiat diferențe importante medical. Creșteri ale CPK (creatin fosfokinazei), în general, tranzitorii și asimptomatice, au fost observate la 3,5% dintre pacienții tratați cu aripiprazol, comparativ cu 2,0 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Alte reacții adverse:

La pacienții vârstnici cu demență, hiperglicemie și diabet zaharat, reacțiile adverse cunoscute a fi asociate cu terapia antipsihotică și, de asemenea, raportate în timpul tratamentului cu aripiprazol includ sindrom neuroleptic malign, diskinezie tardivă, convulsii, reacții adverse cerebrovasculare și mortalitate crescută (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența acestor reacții este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	reacții alergice (de exemplu: reacție anafilactică, edem angioneurotic inclusiv tumefierea limbii, edem al limbii, edem facial, prurit sau urticarie)
Tulburări endocrine:	hiperglicemie, diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, comă diabetică hiperosmolară
Tulburări metabolice și de nutriție:	creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie, hiponatremie

Tulburări psihice:	agitație, nervozitate, tentativă de suicid, idei de suicid, sinucidere (vezi pct.4.4)
Tulburări ale sistemului nervos:	tulburări de vorbire, sindrom neuroleptic malign (SNM), convulsii grand mal
Tulburări cardiace:	prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare, moarte subită, stop cardiac, torsada vârfurilor, bradicardie
Tulburări vasculare:	sincopă, hipertensiune, evenimente tromboembolice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	spasm orofaringean, laringospasm, pneumonie de aspirație
Tulburări gastrointestinale:	pancreatită, disfagie, disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree
Tulburări hepatobiliare:	icter, hepatită, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT), creșterea valorii aspartat aminotransferazei (AST), creșterea valorii gama glutamil transferazei (GGT), creșterea valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	erupții cutanate tranzitorii, reacții de fotosensibilitate, alopecie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	rabdomioliză, mialgii, rigiditate
Tulburări renale și ale căilor urinare:	incontinență urinară, retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânelui:	priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	tulburări de reglare a temperaturii (de exemplu: hipotermie, febră), dureri în piept, edeme periferice
Investigații diagnostice:	creșterea valorii creatin fosfokinazei, creșterea glicemiei, fluctuații ale glicemiei, creșterea procentului de hemoglobină glicozilată

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și experiența post-autorizare, supradozajul după doză unică accidental sau intenționat numai cu aripiprazol s-a evidențiat la pacienți adulți cu doze raportate estimate de până la 1260 mg, fără evenimente letale. Semnele și simptomele posibil importante clinic observate au inclus letargie, creșterea tensiunii arteriale, somnolență, tahicardie, greață, vărsături și diaree. În plus, la copii s-a raportat supradozaj accidental numai cu aripiprazol (în doze de până la 195 mg), fără evenimente letale. Semnele și simptomele medicale potențial grave raportate includ somnolență, pierderea tranzitorie a conștienței și simptome extrapiramidale.

Tratamentul supradozajului trebuie să se bazeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenoterapie și ventilație și tratamentul simptomatic. Trebuie avută în vedere posibilitatea implicării unui tratament cu mai multe medicamente. De aceea, monitorizarea cardiovasculară trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare continuă electrocardiografică pentru a detecta posibilele aritmii. După orice supradozaj confirmat sau suspectat cu aripiprazol,

supravegherea medicală și monitorizarea atentă trebuie să continue până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activat (50 g), administrat după o oră de la ingestia aripiprazolului, scade C_{max} de aripiprazol cu aproximativ 41% și ASC cu aproximativ 51%, sugerând că acesta poate fi eficace în tratamentul supradozajului.

Cu toate că nu există informații cu privire la efectul hemodializei în tratamentul supradozajului cu aripiprazol, este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă în tratamentul supradozajului, deoarece aripiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX12

Se presupune că eficacitatea aripiprazolului în schizofrenie și în afecțiunea bipolară I este mediată prin intermediul unei combinații de efect agonist parțial la nivelul receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5HT1a și de efect antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5HT2a.

Aripiprazolul a demonstrat proprietăți antagoniste pe modele animale de hiperactivitate dopaminergică și proprietăți agoniste pe modele animale de hipoactivitate dopaminergică. *In vitro*, aripiprazolul a demonstrat afinitate mare de legare pentru receptorii dopaminergici D2 și D3, serotoninergici 5HT1a și 5HT2a și afinitate moderată pentru receptorii dopaminergici D4, serotoninergici 5HT2c și 5HT7, alfa-1 adrenergici și histaminergici H1. De asemenea, aripiprazolul a demonstrat afinitate moderată de legare pentru situsul de recaptare al serotoninei și afinitate nesemnificativă pentru receptorii muscarinici. Interacțiunea cu alți receptori în afara subtipurilor de receptori dopaminergici și serotoninergici poate explica unele dintre celelalte efecte clinice ale aripiprazolului.

Doze de aripiprazol cuprinse între 0,5 și 30 mg administrate o dată pe zi timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși a determinat o reducere dependentă de doză a legării de raclopridă marcată cu ^{11}C , un ligand al receptorului dopaminergic D2/D3, de la nivelul nucleului caudat și putamen, detectat prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Alte informații din studiile clinice:

Agitația din schizofrenie și afecțiune bipolară I tratată cu aripiprazol soluție injectabilă:

În 2 studii controlate cu placebo, pe termen scurt (24 ore), în care au fost incluși 554 pacienți cu schizofrenie care prezentau agitație și tulburări de comportament, aripiprazolul soluție injectabilă s-a asociat cu o creștere semnificativă statistic a agitației/tulburărilor comportamentale comparativ cu placebo și similar haloperidolului. Într-un studiu controlat cu placebo pe perioadă scurtă (24 ore) care a inclus 291 pacienți cu afecțiune bipolară prezentând stări de agitație și tulburări de comportament, aripiprazol soluție injectabilă a fost asociat cu îmbunătățiri/ameliorări semnificative statistic mai mari în stările de agitație/simptome comportamentale comparativ cu placebo și a fost asemănător cu brațul de referință cu lorazepam. Ameliorarea medie observată cu scorul Componentei Excitație pe scala PANSS de la momentul inițierii tratamentului cu scorul componentei excitație pe până la încetarea acestuia după 2 ore, a fost de 5,8 pentru placebo, 9,6 pentru lorazepam și 8,7 pentru aripiprazol. În analizele subpopulaționale pe pacienți cu episoade mixte sau pe pacienți cu stări de agitație severe, a fost observat un model similar de eficacitate la populația generală dar nu a putut fi stabilită o semnificație statistică datorită numărului redus de subiecți.

Schizofrenia tratată cu aripiprazol administrat oral:

În trei studii pe termen scurt (4-6 săptămâni) controlate cu placebo în care au fost incluși 1228 pacienți cu schizofrenie, prezentând simptome pozitive sau negative, administrarea orală a aripiprazolului s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativ statistic mai mare a simptomelor psihotice, comparativ cu placebo.

ABILIFY este eficace în menținerea ameliorării clinice în timpul continuării terapiei la pacienții care au demonstrat un răspuns inițial la tratament. Într-un studiu clinic controlat cu haloperidol, proporția pacienților care au răspuns la medicament și au menținut răspunsul la 52-săptămâni, a fost similar în ambele grupuri (aripiprazol 77% și haloperidol 73% administrate oral). Frecvența generală de terminare a tratamentului a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu aripiprazol administrat oral (43%), comparativ cu cei tratați cu haloperidol administrat oral (30%). Scorurile actuale pe scala frecvențelor, utilizate ca obiectiv secundar, incluzând PANSS și Scala frecvenței depresiei Montgomery-Asberg, au evidențiat o îmbunătățire semnificativă față de haloperidol.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 26-săptămâni, la pacienți stabiliți cu schizofrenie cronică, aripiprazolul administrat oral a determinat o reducere semnificativ mai mare a frecvenței recăderilor: 34% în grupul tratat cu aripiprazol administrat oral și 57% în grupul placebo.

Creștere în greutate: în studiile clinice, aripiprazolul administrat oral nu a dovedit că induce creșteri în greutate relevante clinic. Într-un studiu dublu orb, multinațional, controlat cu olanzapină, cu durata de 26-săptămâni, privind schizofrenia, în care au fost incluși 314 pacienți și al cărui obiectiv principal a fost creșterea în greutate, un număr semnificativ mai mic de pacienți au prezentat o creștere în greutate de cel puțin 7% peste valoarea inițială (de exemplu: o creștere de cel puțin 5,6 kg pentru o valoare medie a greutății inițiale de aproximativ 80,5 kg) cu aripiprazol administrat oral (N= 18 sau 13% din pacienții evaluabili), comparativ cu olanzapina administrată oral (N= 45 sau 33% din pacienții evaluabili).

Parametrii lipidici: într-o analiză cumulată a parametrilor lipidici din studii clinice controlate cu placebo, la adulți, nu s-a demonstrat că aripiprazolul induce alterări clinice relevante ale concentrațiilor de colesterol total, trigliceride, HDL și LDL.

- Colesterolul total: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<5,18 mmol/l) la crescute ($\geq 6,22$ mmol/l) a fost de 2,5% pentru aripiprazol și 2,8 % pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,15 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,115) pentru aripiprazol și -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, -0,066) pentru placebo.

- Trigliceridele preprandiale: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<1,69 mmol/l) la crescute ($\geq 2,26$ mmol/l) a fost de 7,4% pentru aripiprazol și 7,0% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost de -0,11 mmol/l (ÎI 95%: -0,182, -0,046) pentru aripiprazol și -0,07 mmol/l (ÎI 95%: -0,148, 0,007) pentru placebo.

- HDL: incidența schimbărilor în concentrații de la normal ($\geq 1,04$ mmol/l) la scăzute (<1,04 mmol/l) a fost 11,4% pentru aripiprazol și 12,5% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,03 mmol/l (ÎI 95%: -0,046, -0,017) pentru aripiprazol și -0,04 mmol/l (ÎI 95%: -0,056, -0,022) pentru placebo.

- LDL preprandial: incidența schimbărilor în concentrații de la normal (<2,59 mmol/l) la crescute ($\geq 4,14$ mmol/l) a fost 0,6% pentru aripiprazol și 0,7% pentru placebo, iar deviația medie față de referință a fost -0,09 mmol/l (ÎI 95%: -0,139, -0,047) pentru aripiprazol și -0,06 mmol/l (ÎI 95%: -0,116, -0,012) pentru placebo.

Episoadele maniacale în afecțiunea bipolară I tratate cu aripiprazol administrat oral:

În două studii controlate cu placebo, cu doză flexibilă, în monoterapie, cu durata de 3 săptămâni, care au inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară față de placebo prin reducerea simptomelor maniacale după 3 săptămâni. Aceste studii au inclus pacienți cu sau fără trăsături psihotice, cu sau fără ciclizare rapidă. Într-un studiu controlat cu placebo, în monoterapie, cu doză fixă, cu durata de 3 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, aripiprazolul a eșuat în a demonstra eficacitate superioară față de placebo.

În două studii controlate cu placebo și activ, în monoterapie, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul afecțiunii bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, aripiprazolul a demonstrat eficacitate superioară comparativ cu placebo în a treia săptămână și o menținere a efectului comparativ cu litiu sau haloperidolul în săptămâna a 12-a. Aripiprazolul a demonstrat, de asemenea, o proporție comparabilă de pacienți cu remisie simptomatică de la manie decât a demonstrat litiul sau haloperidolul în săptămâna a 12-a.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 6 săptămâni care a inclus pacienți cu episod maniacal sau mixt în cadrul tulburării bipolare I, cu sau fără trăsături psihotice, care au fost parțial non-responsivi la terapia cu litiu sau valproat pentru 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea aripiprazolului ca terapie adjuvantă, a avut ca rezultat o eficacitate superioară în reducerea simptomelor maniacale, comparativ cu monoterapia cu litiu sau valproat.

Într-un studiu controlat cu placebo cu durata de 26 săptămâni, urmat pe o perioadă de prelungire de 74 săptămâni, la pacienții maniacali aflați în remisie după tratament cu aripiprazol în timpul unei faze de stabilizare înainte de randomizare, aripiprazolul a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în prevenirea recurenței tulburării bipolare, în principal în prevenirea recurenței maniei, dar a eșuat în a demonstra superioritatea față de placebo în prevenirea recurenței depresiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Aripiprazolul soluție injectabilă administrat intramuscular la subiecți sănătoși, în doză unică, este bine absorbit și are o biodisponibilitate absolută de 100%. ASC a aripiprazolului în primele 2 ore după administrarea intramusculară a fost cu 90%, mai mare decât ASC a comprimatelor de aripiprazol la aceeași doză; expunerea sistemică a fost, în general, similară pentru cele două forme. În două studii la subiecți sănătoși, timpul mediu pentru atingerea concentrației plasmatice a fost de 1 și 3 ore după administrare.

Distribuție:

Aripiprazolul se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de 4,9 l/kg, indicând distribuție extravasculară în proporție mare. La concentrații terapeutice, aripiprazolul și dehidro-aripiprazolul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice, în special de albumină.

Metabolizare:

Aripiprazolul este metabolizat în proporție mare de către ficat în special prin trei căi de biotransformare: dehidrogenare, hidroxilare și N-dezalchilare. Pe baza studiilor *in vitro*, enzimele CYP3A4 și CYP2D6 sunt responsabile de dehidrogenarea și hidroxilarea aripiprazolului, iar N-dezalchilarea este catalizată de CYP3A4. Aripiprazolul este partea de medicament predominantă în circulația sistemică. La starea de echilibru, dehidro-aripiprazolul, metabolitul activ, reprezintă aproximativ 40% din ASC de aripiprazol în plasmă.

Eliminare:

Pentru aripiprazol, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 75 ore la cei care metabolizează în proporție mare CYP2D6 și de aproximativ 146 ore la cei care metabolizează puțin CYP2D6.

Clearance-ul total al aripiprazolului este de 0,7 ml/min/kg, fiind predominant hepatic.

După administrarea unei doze unice orale de aripiprazol marcat radioactiv cu [¹⁴C], aproximativ 27% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și aproximativ 60% în materiile fecale. Mai puțin de 1% din aripiprazolul netransformat a fost excretat în urină și aproximativ 18% a fost regăsit netransformat în materiile fecale.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârstnici:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși în vârstă și cei tineri și niciun efect detectabil al vârstei în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Sex:

Nu există diferențe în farmacocinetica aripiprazolului între subiecții sănătoși de sex masculin și cei de sex feminin și niciun efect detectabil al sexului în analizele farmacocinetice populaționale, la pacienții cu schizofrenie.

Fumatul și rasa:

Evaluarea farmacocinetică populațională nu a relevat diferențe semnificative clinic legate de rasă sau efecte determinate de fumat asupra farmacocineticii aripiprazolului.

Afecțiuni renale:

Caracteristicile farmacocinetice ale aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului sunt similare la pacienții cu afecțiuni renale severe, comparativ cu subiecții sănătoși tineri.

Afecțiuni hepatice:

Un studiu monodoză la subiecți cu grade variabile de ciroză hepatică (Child-Pugh clasele A, B și C) nu a relevat un efect semnificativ al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii aripiprazolului și dehidro-aripiprazolului, dar studiul a inclus numai 3 pacienți cu ciroză hepatică de clasa C, insuficient pentru a trage concluzii despre capacitatea lor metabolică.

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolan sau maimuță, administrarea de aripiprazol soluție injectabilă în doze repetate și la o expunere sistemică (ASC) de 15 respectiv 5 ori mai mare decât expunerea maximă la om după doza maximă recomandată de 30 mg intramuscular, a fost bine tolerată și nu a determinat toxicitate de organ. În studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, după administrarea intravenoasă de aripiprazol, nu s-au observat motive de îngrijorare din punct de vedere al siguranței după expuneri ale mamei de până la 15 ori (la șobolan) și 29 ori (la iepure) ori mai mari decât doza maximă de expunere la om de 30 mg.

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice cu aripiprazol administrat oral privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efecte toxicologice semnificative s-au observat numai la doze sau expuneri suficient de mult peste doza sau expunerea maximă la om, indicând faptul că aceste efecte au fost limitate sau fără relevanță pentru utilizarea clinică. Acestea au inclus: toxicitate corticosuprarenaliană dependentă de doză (acumularea pigmentului lipofuscina și/sau pierdere de celule parenchimotoase) la șobolan după 104 săptămâni, la doze de 20-60 mg/kg și zi (de 3-10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om) și creșterea carcinoamelor corticosuprarenaliene și adenoamelor/carcinoamelor corticosuprarenaliene combinate la șobolani femele la 60 mg/kg și zi (de 10 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza maximă recomandată la om). La femelele de șobolan, expunerea nontumorigenă a fost de 7 ori mai mare decât expunerea la om la dozele recomandate.

La maimuță un efect suplimentar observat a fost colelitiaza, consecință a precipitării sulfat-conjugaților metaboliților hidroxi ai aripiprazolului în bilă după administrarea orală repetată de doze de 25-125 mg/kg și zi (de 1-3 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică sau de 16-81 ori doza maximă recomandată la om, calculată în mg/m²). Cu toate acestea, la om, într-un studiu cu durată de 39 săptămâni, concentrațiile sulfat-conjugaților hidroxi-aripiprazolului în bilă la cea mai mare doză propusă, 30 mg pe zi, au reprezentat cel mult 6% din concentrațiile din bilă găsite la maimuță, iar la testarea solubilității *in vitro* sunt mult sub limita lor (6%).

Pe baza rezultatelor unei game largi de teste standard de genotoxicitate, aripiprazolul a fost considerat non-genotoxic. Aripiprazolul nu a afectat fertilitatea în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. La șobolan, la doze determinând expuneri subterapeutice (pe baza ASC), și la iepure, la doze determinând expuneri de 3-11 ori valoarea medie la starea de echilibru a ASC la doza clinică maximă recomandată, s-a observat toxicitate asupra dezvoltării, incluzând osificare fetală întârziată

dependentă de doză și posibile efecte teratogene. Toxicitate maternă a apărut la doze similare celor care determină toxicitate asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sulfobutileter β -ciclodextrin (SBECD)

Acid tartaric

Hidroxid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

După deschidere: produsul se utilizează imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați flaconul în cutia de carton pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține un flacon unidoză din sticlă tip I, cu un dop de cauciuc și un sigiliu de aluminiu tip "flip-off".

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road

Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/036

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Iunie 2004

Data ultimei reînnoiri: 4 Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEXA II

- A DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

A DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

• ALTE CONDIȚII

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd se obligă să furnizeze un PSUR la un interval de 6 luni în cazul în care CHMP nu decide altfel.

Sistemul de farmacovigilență

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență există și este funcțional, așa cum este descris în versiunea 3.0 prezentată în modulul 1.8.1. al Autorizației de punere pe piață, înainte de punere pe piață și pe perioada în care medicamentul este pus pe piață.

Planul de management al riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață se angajează să efectueze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență descrise în Planul de farmacovigilență, așa cum a fost stabilit în versiunea 2.1 a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. a cererii de autorizare de punere pe piață precum și în oricare dintre actualizările ulterioare ale PMR convenite de CHMP. În conformitate cu recomandările CHMP privind sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, trebuie furnizat un PMR actualizat odată cu următorul raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, un PMR actualizat va trebui depus:

- când sunt primite informații noi care pot afecta specificația actuală privind siguranța, Planul de farmacovigilență sau activitățile de reducere la minimum a riscului
- pe parcursul a 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (farmacovigilență sau reducerea la minimum a riscului)
- la cererea EMEA

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ABILIFY 5 mg comprimate
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripiprazol 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 x 1 comprimate
28 x 1 comprimate
49 x 1 comprimate
56 x 1 comprimate
98 x 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/001 14 x 1 comprimate
EU/1/04/276/002 28 x 1 comprimate
EU/1/04/276/003 49 x 1 comprimate
EU/1/04/276/004 56 x 1 comprimate
EU/1/04/276/005 98 x 1 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ABILIFY 5 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 5 mg comprimate
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ABILIFY 10 mg comprimate
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripiprazol 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 x 1 comprimate
28 x 1 comprimate
49 x 1 comprimate
56 x 1 comprimate
98 x 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/006 14 x 1 comprimate
EU/1/04/276/007 28 x 1 comprimate
EU/1/04/276/008 49 x 1 comprimate
EU/1/04/276/009 56 x 1 comprimate
EU/1/04/276/010 98 x 1 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ABILIFY 10 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 10 mg comprimate
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ABILIFY 15 mg comprimate
aripirazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripirazol 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 x 1 comprimate
28 x 1 comprimate
49 x 1 comprimate
56 x 1 comprimate
98 x 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/011 14 x 1 comprimate
EU/1/04/276/012 28 x 1 comprimate
EU/1/04/276/013 49 x 1 comprimate
EU/1/04/276/014 56 x 1 comprimate
EU/1/04/276/015 98 x 1 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ABILIFY 15 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 15 mg comprimate
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 30 mg comprimate
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripiprazol 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 x 1 comprimate
28 x 1 comprimate
49 x 1 comprimate
56 x 1 comprimate
98 x 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/016 14 x 1 comprimate
EU/1/04/276/017 28 x 1 comprimate
EU/1/04/276/018 49 x 1 comprimate
EU/1/04/276/019 56 x 1 comprimate
EU/1/04/276/020 98 x 1 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ABILIFY 30 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 30 mg comprimate
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 10 mg comprimate orodispersabile
aripirazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripirazol 10 mg.

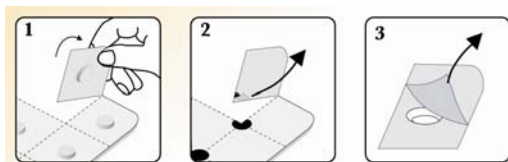
3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 x 1 comprimate orodispersabile
28 x 1 comprimate orodispersabile
49 x 1 comprimate orodispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conține aspartam. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/024 14 x 1 comprimate orodispersabile
EU/1/04/276/025 28 x 1 comprimate orodispersabile
EU/1/04/276/026 49 x 1 comprimate orodispersabile

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ABILIFY 10 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 10 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 15 mg comprimate orodispersabile
aripirazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripirazol 15 mg.

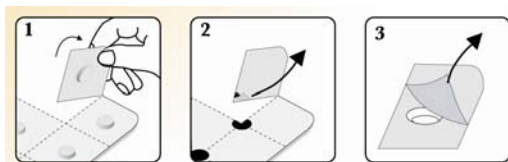
3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 x 1 comprimate orodispersabile
28 x 1 comprimate orodispersabile
49 x 1 comprimate orodispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conține aspartam. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/027 14 x 1 comprimate orodispersabile
EU/1/04/276/028 28 x 1 comprimate orodispersabile
EU/1/04/276/029 49 x 1 comprimate orodispersabile

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ABILIFY 15 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 15 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 30 mg comprimate orodispersabile
aripirazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține aripirazol 30 mg.

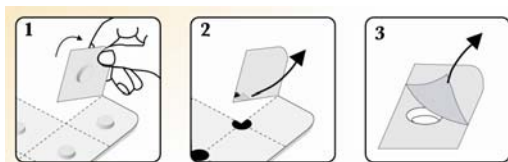
3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 x 1 comprimate orodispersabile
28 x 1 comprimate orodispersabile
49 x 1 comprimate orodispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conține aspartam. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/030 14 x 1 comprimate orodispersabile
EU/1/04/276/031 28 x 1 comprimate orodispersabile
EU/1/04/276/032 49 x 1 comprimate orodispersabile

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ABILIFY 30 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 30 mg comprimate orodispersabile
aripiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 1 1 mg /ml soluție orală
aripiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml conține aripiprazol 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține : fructoză, zahăr, E218 și E216

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

50 ml soluție orală
150 ml soluție orală
480 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se folosi timp de 6 luni de la prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cutie de carton

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cutie de carton: ABILIFY 1 mg/ml

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ABILIFY 7,5 mg/ml soluție injectabilă
aripirazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține aripirazol 7,5 mg. Un flacon conține 9,75 mg în 1,3 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea conține sulfobutileter b-ciclodextrin, acid tartaric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/276/036

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincludere Braille.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FIOLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

ABILIFY 7,5 mg/ml soluție injectabilă
aripirazol
Intramusculară

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

9,75 mg (1,3ml)

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ABILIFY 5 mg comprimate aripiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ABILIFY și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați ABILIFY
3. Cum să luați ABILIFY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ABILIFY
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ABILIFY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ABILIFY este un medicament din grupul antipsihoticelor.

Este utilizat pentru tratamentul adulților care suferă de o boală caracterizată prin simptome cum sunt: să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porți incoerent și să nu ai emoții. De asemenea, persoanele cu această boală pot să se simtă deprimați, vinovați, temători fără motiv sau iritați.

ABILIFY este utilizat în tratamentul adulților ce suferă de o stare cu simptome cum ar fi ”a fi în formă”, având energie în exces, nevoie scăzută de somn decât în mod uzual, de a vorbi repede cu idei care fug și uneori cu iritabilitate severă. Acesta previne, de asemenea revenirea stării la pacienții care au răpus pozitiv la tratamentul cu ABILIFY.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ABILIFY

Nu luați ABILIFY

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aripiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale ABILIFY.

Aveți grijă deosebită când utilizați ABILIFY

Înainte tratamentul cu ABILIFY, informați medicul dacă suferiți de:

- Concentrație crescută de zahăr în sânge sau antecedente familiale de diabet
- Convulsii
- Mișcări musculare involuntare sau neregulate, mai ales la nivelul feței
- Afecțiuni cardiovasculare, antecedente familiale de afecțiuni cardiovasculare, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor, tensiune arterială sanguină anormală.

Dacă observați că ați crescut în greutate, prezentați dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți în vârstă și suferiți de demență (pierderea memoriei și a altor capacități mentale), dumneavoastră sau îngrijitorul/ruda dumneavoastră trebuie să spună medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă gândiți sau vă doriți să vă faceți rău. S-au raportat gânduri și comportamente de suicid în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Informați medicul imediat dacă suferiți de contractură musculară sau inflexibilitate cu febră ridicată, transpirație, alterarea stării mentale sau bătăi de inimă rapide și neregulate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: ABILIFY poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială.

Utilizarea ABILIFY cu alte medicamente ar putea necesita modificarea dozelor de ABILIFY. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră, în mod special despre:

- Medicamentele ce corectează ritmul cardiac
- Antidepresive sau remedii naturiste utilizate pentru tratarea depresiei sau anxietății
- Agenți antifungici
- Unele medicamente pentru tratamentul infecției HIV
- Anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei

Folosirea ABILIFY cu alimente și băuturi

ABILIFY poate fi luat indiferent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul administrării ABILIFY.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați ABILIFY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuți să deveniți gravidă.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă luați ABILIFY, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu știți în ce mod vă afectează ABILIFY.

Informații importante despre unele dintre componentele lui ABILIFY

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a utiliza acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI ABILIFY

Luați întotdeauna ABILIFY exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. **Doza uzuală este de 15 mg o dată pe zi.** Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg o dată pe zi.

Dacă aveți impresia că efectul ABILIFY este fie prea puternic, fie prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați comprimatul de ABILIFY la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente. Luați întotdeauna comprimatul cu apă și înghițiți-l întreg.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu schimbați sau întrerupeți doza zilnică de ABILIFY fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din ABILIFY

Dacă vă dați seama că ați luat mai multe comprimate de ABILIFY decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat câteva din comprimatele dumneavoastră de ABILIFY), adresați-vă imediat medicului. Dacă nu-l găsiți, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați ABILIFY

Dacă uitați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ABILIFY poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse frecvente: mișcări necontrolate spasmodice sau sacadate, dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, senzație de disconfort la nivelul stomacului, constipație, producție mărită de salivă, stare confuzivă, tulburări ale somnului, agitație, stări anxioase, somnolență, vedere nesigură și încețoșată.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot simți amețelă, în special când se ridică din poziție culcat sau șezând, sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace. Anumite persoane pot să se simtă deprimare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a ABILIFY dar frecvența lor este necunoscută:

Modificări ale nivelului unor celule sanguine; bătăi de inimă neobișnuite, moarte subită, infarct miocardic; reacții alergice (de exemplu: umflarea gurii, a limbii, a feții și gâtului, mâncărime, erupții trecătoare pe piele); concentrații crescute de zahăr în sânge, apariția sau agravarea diabetului, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, niveluri scăzute ale sodiului în sânge; creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie; nervozitate, agitație, anxietate, gânduri suicidare, tentativă de suicid și suicid, tulburări de vorbire, convulsii, combinație de febră, contracturi musculare, respirație rapidă, transpirație, reducerea cunoștinței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin, hipertensiune arterială, blocarea vaselor de sânge de către un cheag format în altă parte a corpului; spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale, inhalarea accidentală de alimente cu risc de pneumonie, dificultate la înghițire; inflamația pancreasului; inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a părții albe a ochiului, valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului, disconfort abdominal și gastric, diaree, erupții cutanate la nivelul pielii și sensibilitate la lumină, pierderea sau subțierea anormală a părului, transpirație excesivă, rigiditate sau crampe musculare, dureri musculare, slăbiciune; pierdere involuntară de urină, dificultate la urinare; erecție prelungită și/sau dureroasă;

dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire, durere în piept și umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, **vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ABILIFY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ABILIFY după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ABILIFY

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare comprimat conține aripiprazol 5 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, amidon de porumb, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, indigocarmin lac de aluminiu (E132).

Cum arată ABILIFY și conținutul ambalajului

Comprimatele ABILIFY 5 mg sunt rectangulare și albastre, inscripționate cu 'A-007' și '5' pe o față. Ele sunt disponibile în blistere perforate unidoză ambalate în cutii conținând 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ABILIFY 10 mg comprimate aripiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ABILIFY și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați ABILIFY
3. Cum să luați ABILIFY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ABILIFY
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ABILIFY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ABILIFY este un medicament din grupul antipsihoticelor.

Este utilizat pentru tratamentul adulților care suferă de o boală caracterizată prin simptome cum sunt: să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porți incoerent și să nu ai emoții. De asemenea, persoanele cu această boală pot să se simtă deprimați, vinovați, temători fără motiv sau iritați.

ABILIFY este utilizat în tratamentul adulților ce suferă de o stare cu simptome cum ar fi ”a fi în formă”, având energie în exces, nevoie scăzută de somn decât în mod uzual, de a vorbi repede cu idei care fug și uneori cu iritabilitate severă. Acesta previne, de asemenea revenirea stării la pacienții care au răpus pozitiv la tratamentul cu ABILIFY.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ABILIFY

Nu luați ABILIFY

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aripiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale ABILIFY.

Aveți grijă deosebită când utilizați ABILIFY

Înainte tratamentul cu ABILIFY, informați medicul dacă suferiți de:

- Concentrație crescută de zahăr în sânge sau antecedente familiale de diabet
- Convulsii
- Mișcări musculare involuntare sau neregulate, mai ales la nivelul feței
- Afecțiuni cardiovasculare, antecedente familiale de afecțiuni cardiovasculare, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor, tensiune arterială sanguină anormală.

Dacă observați că ați crescut în greutate, prezentați dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți în vârstă și suferiți de demență (pierderea memoriei și a altor capacități mentale), dumneavoastră sau îngrijitorul/ruda dumneavoastră trebuie să spună medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă gândiți sau vă doriți să vă faceți rău. S-au raportat gânduri și comportamente de suicid în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Informați medicul imediat dacă suferiți de contractură musculară sau inflexibilitate cu febră ridicată, transpirație, alterarea stării mentale sau bătăi de inimă rapide și neregulate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: ABILIFY poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială.

Utilizarea ABILIFY cu alte medicamente ar putea necesita modificarea dozelor de ABILIFY. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră, în mod special despre:

- Medicamentele ce corectează ritmul cardiac
- Antidepresive sau remedii naturiste utilizate pentru tratarea depresiei sau anxietății
- Agenți antifungici
- Unele medicamente pentru tratamentul infecției HIV
- Anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei

Folosirea ABILIFY cu alimente și băuturi

ABILIFY poate fi luat indiferent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul administrării ABILIFY.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați ABILIFY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuți să deveniți gravidă.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă luați ABILIFY, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu știți în ce mod vă afectează ABILIFY.

Informații importante despre unele dintre componentele lui ABILIFY

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a utiliza acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI ABILIFY

Luați întotdeauna ABILIFY exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. **Doza uzuală este de 15 mg o dată pe zi.** Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg o dată pe zi.

Dacă aveți impresia că efectul ABILIFY este fie prea puternic, fie prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați comprimatul de ABILIFY la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente. Luați întotdeauna comprimatul cu apă și înghițiți-l întreg.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu schimbați sau întrerupeți doza zilnică de ABILIFY fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din ABILIFY

Dacă vă dați seama că ați luat mai multe comprimate de ABILIFY decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat câteva din comprimatele dumneavoastră de ABILIFY), adresați-vă imediat medicului. Dacă nu-l găsiți, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați ABILIFY

Dacă uitați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ABILIFY poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse frecvente: mișcări necontrolate spasmodice sau sacadate, dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, senzație de disconfort la nivelul stomacului, constipație, producție mărită de salivă, stare confuzivă, tulburări ale somnului, agitație, stări anxioase, somnolență, vedere nesigură și încețoșată.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot simți amețelă, în special când se ridică din poziție culcat sau șezând, sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace. Anumite persoane pot să se simtă deprimare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a ABILIFY dar frecvența lor este necunoscută:

Modificări ale nivelului unor celule sanguine; bătăi de inimă neobișnuite, moarte subită, infarct miocardic; reacții alergice (de exemplu: umflarea gurii, a limbii, a feții și gâtului, mâncărime, erupții trecătoare pe piele); concentrații crescute de zahăr în sânge, apariția sau agravarea diabetului, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, niveluri scăzute ale sodiului în sânge; creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie; nervozitate, agitație, anxietate, gânduri suicidare, tentativă de suicid și suicid, tulburări de vorbire, convulsii, combinație de febră, contracturi musculare, respirație rapidă, transpirație, reducerea cunoștinței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin, hipertensiune arterială, blocarea vaselor de sânge de către un cheag format în altă parte a corpului; spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale, inhalarea accidentală de alimente cu risc de pneumonie, dificultate la înghițire; inflamația pancreasului; inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a părții albe a ochiului, valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului, disconfort abdominal și gastric, diaree, erupții cutanate la nivelul pielii și sensibilitate la lumină, pierderea sau subțierea anormală a părului, transpirație excesivă, rigiditate sau crampe musculare, dureri musculare, slăbiciune; pierdere involuntară de urină, dificultate la urinare; erecție prelungită și/sau dureroasă;

dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire, durere în piept și umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, **vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ABILIFY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ABILIFY după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ABILIFY

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare comprimat conține aripiprazol 10 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, amidon de porumb, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, oxid roșu de fer (E172).

Cum arată ABILIFY și conținutul ambalajului

Comprimatele ABILIFY 10 mg sunt rectangulare și roz, inscripționate cu 'A-008' și '10' pe o față. Ele sunt disponibile în blistere perforate unidoză ambalate în cutii conținând 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ABILIFY 15 mg comprimate aripiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ABILIFY și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați ABILIFY
3. Cum să luați ABILIFY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ABILIFY
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ABILIFY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ABILIFY este un medicament din grupul antipsihoticelor.

Este utilizat pentru tratamentul adulților care suferă de o boală caracterizată prin simptome cum sunt: să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porți incoerent și să nu ai emoții. De asemenea, persoanele cu această boală pot să se simtă deprimați, vinovați, temători fără motiv sau iritați.

ABILIFY este utilizat în tratamentul adulților ce suferă de o stare cu simptome cum ar fi ”a fi în formă”, având energie în exces, nevoie scăzută de somn decât în mod uzual, de a vorbi repede cu idei care fug și uneori cu iritabilitate severă. Acesta previne, de asemenea revenirea stării la pacienții care au răpus pozitiv la tratamentul cu ABILIFY.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ABILIFY

Nu luați ABILIFY

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aripiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale ABILIFY.

Aveți grijă deosebită când utilizați ABILIFY

Înainte tratamentul cu ABILIFY, informați medicul dacă suferiți de:

- Concentrație crescută de zahăr în sânge sau antecedente familiale de diabet
- Convulsii
- Mișcări musculare involuntare sau neregulate, mai ales la nivelul feței
- Afecțiuni cardiovasculare, antecedente familiale de afecțiuni cardiovasculare, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor, tensiune arterială sanguină anormală.

Dacă observați că ați crescut în greutate, prezentați dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți în vârstă și suferiți de demență (pierderea memoriei și a altor capacități mentale), dumneavoastră sau îngrijitorul/ruda dumneavoastră trebuie să spună medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă gândiți sau vă doriți să vă faceți rău. S-au raportat gânduri și comportamente de suicid în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Informați medicul imediat dacă suferiți de contractură musculară sau inflexibilitate cu febră ridicată, transpirație, alterarea stării mentale sau bătăi de inimă rapide și neregulate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: ABILIFY poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială.

Utilizarea ABILIFY cu alte medicamente ar putea necesita modificarea dozelor de ABILIFY. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră, în mod special despre:

- Medicamentele ce corectează ritmul cardiac
- Antidepresive sau remedii naturiste utilizate pentru tratarea depresiei sau anxietății
- Agenți antifungici
- Unele medicamente pentru tratamentul infecției HIV
- Anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei

Folosirea ABILIFY cu alimente și băuturi

ABILIFY poate fi luat indiferent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul administrării ABILIFY.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați ABILIFY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuți să deveniți gravidă.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă luați ABILIFY, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu știți în ce mod vă afectează ABILIFY.

Informații importante despre unele dintre componentele lui ABILIFY

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a utiliza acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI ABILIFY

Luați întotdeauna ABILIFY exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. **Doza uzuală este de 15 mg o dată pe zi.** Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg o dată pe zi.

Dacă aveți impresia că efectul ABILIFY este fie prea puternic, fie prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați comprimatul de ABILIFY la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente. Luați întotdeauna comprimatul cu apă și înghițiți-l întreg.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu schimbați sau întrerupeți doza zilnică de ABILIFY fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din ABILIFY

Dacă vă dați seama că ați luat mai multe comprimate de ABILIFY decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat câteva din comprimatele dumneavoastră de ABILIFY), adresați-vă imediat medicului. Dacă nu-l găsiți, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați ABILIFY

Dacă uitați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ABILIFY poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse frecvente: mișcări necontrolate spasmodice sau sacadate, dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, senzație de disconfort la nivelul stomacului, constipație, producție mărită de salivă, stare confuzivă, tulburări ale somnului, agitație, stări anxioase, somnolență, vedere nesigură și încețoșată.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot simți amețelă, în special când se ridică din poziție culcat sau șezând, sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace. Anumite persoane pot să se simtă deprimare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a ABILIFY dar frecvența lor este necunoscută:

Modificări ale nivelului unor celule sanguine; bătăi de inimă neobișnuite, moarte subită, infarct miocardic; reacții alergice (de exemplu: umflarea gurii, a limbii, a feții și gâtului, mâncărime, erupții trecătoare pe piele); concentrații crescute de zahăr în sânge, apariția sau agravarea diabetului, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, niveluri scăzute ale sodiului în sânge; creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie; nervozitate, agitație, anxietate, gânduri suicidare, tentativă de suicid și suicid, tulburări de vorbire, convulsii, combinație de febră, contracturi musculare, respirație rapidă, transpirație, reducerea cunoștinței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin, hipertensiune arterială, blocarea vaselor de sânge de către un cheag format în altă parte a corpului; spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale, inhalarea accidentală de alimente cu risc de pneumonie, dificultate la înghițire; inflamația pancreasului; inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a părții albe a ochiului, valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului, disconfort abdominal și gastric, diaree, erupții cutanate la nivelul pielii și sensibilitate la lumină, pierderea sau subțierea anormală a părului, transpirație excesivă, rigiditate sau crampe musculare, dureri musculare, slăbiciune; pierdere involuntară de urină, dificultate la urinare; erecție prelungită și/sau dureroasă;

dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire, durere în piept și umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, **vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ABILIFY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ABILIFY după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ABILIFY

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare comprimat conține aripiprazol 15 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, amidon de porumb, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, oxid galben de fer (E172).

Cum arată ABILIFY și conținutul ambalajului

Comprimatele ABILIFY 15 mg sunt rotunde și galbene, inscripționate cu 'A-009' și '15' pe o față. Ele sunt disponibile în blistere perforate unidoză ambalate în cutii conținând 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ABILIFY 30 mg comprimate aripiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ABILIFY și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați ABILIFY
3. Cum să luați ABILIFY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ABILIFY
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ABILIFY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ABILIFY este un medicament din grupul antipsihoticelor.

Este utilizat pentru tratamentul adulților care suferă de o boală caracterizată prin simptome cum sunt: să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porți incoerent și să nu ai emoții. De asemenea, persoanele cu această boală pot să se simtă deprimați, vinovați, temători fără motiv sau iritați.

ABILIFY este utilizat în tratamentul adulților ce suferă de o stare cu simptome cum ar fi ”a fi în formă”, având energie în exces, nevoie scăzută de somn decât în mod uzual, de a vorbi repede cu idei care fug și uneori cu iritabilitate severă. Acesta previne, de asemenea revenirea stării la pacienții care au răpus pozitiv la tratamentul cu ABILIFY.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ABILIFY

Nu luați ABILIFY

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aripiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale ABILIFY.

Aveți grijă deosebită când utilizați ABILIFY

Înainte tratamentul cu ABILIFY, informați medicul dacă suferiți de:

- Concentrație crescută de zahăr în sânge sau antecedente familiale de diabet
- Convulsii
- Mișcări musculare involuntare sau neregulate, mai ales la nivelul feței
- Afecțiuni cardiovasculare, antecedente familiale de afecțiuni cardiovasculare, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor, tensiune arterială sanguină anormală.

Dacă observați că ați crescut în greutate, prezentați dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți în vârstă și suferiți de demență (pierderea memoriei și a altor capacități mentale), dumneavoastră sau îngrijitorul/ruda dumneavoastră trebuie să spună medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă gândiți sau vă doriți să vă faceți rău. S-au raportat gânduri și comportamente de suicid în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Informați medicul imediat dacă suferiți de contractură musculară sau inflexibilitate cu febră ridicată, transpirație, alterarea stării mentale sau bătăi de inimă rapide și neregulate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: ABILIFY poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială.

Utilizarea ABILIFY cu alte medicamente ar putea necesita modificarea dozelor de ABILIFY. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră, în mod special despre:

- Medicamentele ce corectează ritmul cardiac
- Antidepresive sau remedii naturiste utilizate pentru tratarea depresiei sau anxietății
- Agenți antifungici
- Unele medicamente pentru tratamentul infecției HIV
- Anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei

Folosirea ABILIFY cu alimente și băuturi

ABILIFY poate fi luat indiferent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul administrării ABILIFY.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați ABILIFY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuți să deveniți gravidă.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă luați ABILIFY, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu știți în ce mod vă afectează ABILIFY.

Informații importante despre unele dintre componentele lui ABILIFY

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a utiliza acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI ABILIFY

Luați întotdeauna ABILIFY exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. **Doza uzuală este de 15 mg o dată pe zi.** Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg o dată pe zi.

Dacă aveți impresia că efectul ABILIFY este fie prea puternic, fie prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați comprimatul de ABILIFY la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente. Luați întotdeauna comprimatul cu apă și înghițiți-l întreg.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu schimbați sau întrerupeți doza zilnică de ABILIFY fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din ABILIFY

Dacă vă dați seama că ați luat mai multe comprimate de ABILIFY decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat câteva din comprimatele dumneavoastră de ABILIFY), adresați-vă imediat medicului. Dacă nu-l găsiți, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați ABILIFY

Dacă uitați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ABILIFY poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse frecvente: mișcări necontrolate spasmodice sau sacadate, dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, senzație de disconfort la nivelul stomacului, constipație, producție mărită de salivă, stare confuzivă, tulburări ale somnului, agitație, stări anxioase, somnolență, vedere nesigură și încețoșată.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot simți amețelă, în special când se ridică din poziție culcat sau șezând, sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace. Anumite persoane pot să se simtă deprimare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a ABILIFY dar frecvența lor este necunoscută:

Modificări ale nivelului unor celule sanguine; bătăi de inimă neobișnuite, moarte subită, infarct miocardic; reacții alergice (de exemplu: umflarea gurii, a limbii, a feții și gâtului, mâncărime, erupții trecătoare pe piele); concentrații crescute de zahăr în sânge, apariția sau agravarea diabetului, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, niveluri scăzute ale sodiului în sânge; creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie; nervozitate, agitație, anxietate, gânduri suicidare, tentativă de suicid și suicid, tulburări de vorbire, convulsii, combinație de febră, contracturi musculare, respirație rapidă, transpirație, reducerea cunoștinței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin, hipertensiune arterială, blocarea vaselor de sânge de către un cheag format în altă parte a corpului; spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale, inhalarea accidentală de alimente cu risc de pneumonie, dificultate la înghițire; inflamația pancreasului; inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a părții albe a ochiului, valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului, disconfort abdominal și gastric, diaree, erupții cutanate la nivelul pielii și sensibilitate la lumină, pierderea sau subțierea anormală a părului, transpirație excesivă, rigiditate sau crampe musculare, dureri musculare, slăbiciune; pierdere involuntară de urină, dificultate la urinare; erecție prelungită și/sau dureroasă;

dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire, durere în piept și umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, **vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ABILIFY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ABILIFY după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ABILIFY

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare comprimat conține aripiprazol 30 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, amidon de porumb, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, oxid roșu de fer (E172).

Cum arată ABILIFY și conținutul ambalajului

Comprimatele ABILIFY 30 mg sunt rotunde și roz, inscripționate cu 'A-011' și '30' pe o față. Ele sunt disponibile în blistere perforate unidoză ambalate în cutii conținând 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ABILIFY 10 mg comprimate orodispersabile aripiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ABILIFY și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați ABILIFY
3. Cum să luați ABILIFY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ABILIFY
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ABILIFY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ABILIFY este un medicament din grupul antipsihoticelor.

Este utilizat pentru tratamentul adulților care suferă de o boală caracterizată prin simptome cum sunt: să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porți incoerent și să nu ai emoții. De asemenea, persoanele cu această boală pot să se simtă deprimată, vinovați, temători fără motiv sau iritați.

ABILIFY este utilizat în tratamentul adulților ce suferă de o stare cu simptome cum ar fi ”a fi în formă”, având energie în exces, nevoie scăzută de somn decât în mod uzual, de a vorbi repede cu idei care fug și uneori cu iritabilitate severă. Acesta previne, de asemenea revenirea stării la pacienții care au răpus pozitiv la tratamentul cu ABILIFY.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ABILIFY

Nu luați ABILIFY

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aripiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale ABILIFY.

Aveți grijă deosebită când utilizați ABILIFY

Înainte de tratament cu ABILIFY, informați medicul dacă suferiți de:

- Concentrație crescută de zahăr în sânge sau antecedente familiale de diabet
- Convulsii
- Mișcări musculare involuntare sau neregulate, mai ales la nivelul feței
- Afecțiuni cardiovasculare, antecedente familiale de afecțiuni cardiovasculare, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor, tensiune arterială sanguină anormală.

Dacă observați că ați crescut în greutate, prezentați dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți în vârstă și suferiți de demență (pierderea memoriei și a altor capacități mentale), dumneavoastră sau îngrijitorul/ruda dumneavoastră trebuie să spună medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor. Spuneți medicului

dumneavoastră imediat dacă vă gândiți sau vă doriți să vă faceți rău. S-au raportat gânduri și comportamente de suicid în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Informați medicul imediat dacă suferiți de contractură musculară sau inflexibilitate cu febră ridicată, transpirație, alterarea stării mentale sau bătăi de inimă rapide și neregulate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: ABILIFY poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială.

Utilizarea ABILIFY cu alte medicamente ar putea necesita modificarea dozelor de ABILIFY. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră, în mod special despre:

- Medicamentele ce corectează ritmul cardiac
- Antidepresive sau remedii naturiste utilizate pentru tratarea depresiei sau anxietății
- Agenți antifungici
- Unele medicamente pentru tratamentul infecției HIV
- Anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei

Folosirea ABILIFY cu alimente și băuturi

ABILIFY poate fi luat indiferent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul administrării ABILIFY.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați ABILIFY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuți să deveniți gravidă.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă luați ABILIFY, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu știți în ce mod vă afectează ABILIFY.

Informații importante despre unele dintre componentele lui ABILIFY

Pacienții care nu pot lua fenilalanină trebuie să știe că ABILIFY comprimate orodispersabile conține aspartam, care este o sursă de fenilalanină. **Poate fi dăunător persoanelor cu fenilcetonurie.**

3. CUM SĂ LUAȚI ABILIFY

Luați întotdeauna ABILIFY exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. **Doza uzuală este de 15 mg o dată pe zi.** Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg o dată pe zi.

Dacă aveți impresia că efectul ABILIFY este fie prea puternic, fie prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați comprimatul orodispersabil de ABILIFY la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente.

Nu deschideți blisterul până în momentul administrării. Pentru a scoate un comprimat, deschideți ambalajul și îndepărtați folia de pe blister pentru a scoate comprimatul. Nu împingeți comprimatul prin folie deoarece aceasta poate sfărâma comprimatul. Imediat ce deschideți blisterul, folosiți mâna uscată, scoateți comprimatul orodispersabil și plasați-l pe limbă. Comprimatul orodispersabil se dezintegrează repede în salivă. Comprimatul orodispersabil poate fi administrat cu sau fără lichide. Ca alternativă, dizolvați comprimatul orodispersabil într-o cantitate de apă și beți suspensia rezultată.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu schimbați sau întrerupeți doza zilnică de ABILIFY fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din ABILIFY

Dacă vă dați seama că ați luat mai multe comprimate orodispersabile de ABILIFY decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat câteva din comprimatele orodispersabile ale dumneavoastră de ABILIFY), adresați-vă imediat medicului. Dacă nu-l găsiți, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați ABILIFY

Dacă uitați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ABILIFY poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse frecvente: mișcări necontrolate spasmodice sau sacadate, dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, senzație de disconfort la nivelul stomacului, constipație, producție mărită de salivă, stare confuzivă, tulburări ale somnului, agitație, stări anxioase, somnolență, vedere nesigură și încețoșată.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot simți amețeală, în special când se ridică din poziție culcat sau șezând, sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace. Anumite persoane pot să se simtă deprimare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a ABILIFY dar frecvența lor este necunoscută:

Modificări ale nivelului unor celule sanguine; bătăi de inimă neobișnuite, moarte subită, infarct miocardic; reacții alergice (de exemplu: umflarea gurii, a limbii, a feții și gâtului, mâncărime, erupții trecătoare pe piele); concentrații crescute de zahăr în sânge, apariția sau agravarea diabetului, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, niveluri scăzute ale sodiului în sânge; creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie; nervozitate, agitație, anxietate, gânduri suicidare, tentativă de suicid și suicid, tulburări de vorbire, convulsii, combinație de febră, contracturi musculare, respirație rapidă, transpirație, reducerea cunoștinței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin, hipertensiune arterială, blocarea vaselor de sânge de către un cheag format în altă parte a corpului;

spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale, inhalarea accidentală de alimente cu risc de pneumonie, dificultate la înghițire; inflamația pancreasului; inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a părții albe a ochiului, valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului, disconfort abdominal și gastric, diaree, erupții cutanate la nivelul pielii și sensibilitate la lumină, pierderea sau subțierea anormală a părului, transpirație excesivă, rigiditate sau crampe musculare, dureri musculare, slăbiciune; pierdere involuntară de urină, dificultate la urinare; erecție prelungită și/sau dureroasă; dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire, durere în piept și umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, **vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ABILIFY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ABILIFY după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ABILIFY

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 10 mg.
- Celelalte componente sunt: silicat de calciu, croscarmeloză sodică, crospovidonă, dioxid de siliciu, xilitol, aspartam, acesulfam de potasiu, aromă de vanilie, acid tartaric, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, oxid roșu de fer (E172).

Cum arată ABILIFY și conținutul ambalajului

Comprimatele orodispersabile de ABILIFY 10 mg sunt rotunde și roz, inscripționate cu "A" peste "640" pe o față și cu "10" pe cealaltă față. Ele sunt disponibile în blistere perforate unidoză ambalate în cutii conținând 14, 28, sau 49 comprimate orodispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ABILIFY 15 mg comprimate orodispersabile aripiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ABILIFY și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați ABILIFY
3. Cum să luați ABILIFY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ABILIFY
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ABILIFY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ABILIFY este un medicament din grupul antipsihoticelor.

Este utilizat pentru tratamentul adulților care suferă de o boală caracterizată prin simptome cum sunt: să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porți incoerent și să nu ai emoții. De asemenea, persoanele cu această boală pot să se simtă deprimați, vinovați, temători fără motiv sau iritați.

ABILIFY este utilizat în tratamentul adulților ce suferă de o stare cu simptome cum ar fi ”a fi în formă”, având energie în exces, nevoie scăzută de somn decât în mod uzual, de a vorbi repede cu idei care fug și uneori cu iritabilitate severă. Acesta previne, de asemenea revenirea stării la pacienții care au răpus pozitiv la tratamentul cu ABILIFY.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ABILIFY

Nu luați ABILIFY

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aripiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale ABILIFY.

Aveți grijă deosebită când utilizați ABILIFY

Înainte de tratament cu ABILIFY, informați medicul dacă suferiți de:

- Concentrație crescută de zahăr în sânge sau antecedente familiale de diabet
- Convulsii
- Mișcări musculare involuntare sau neregulate, mai ales la nivelul feței
- Afecțiuni cardiovasculare, antecedente familiale de afecțiuni cardiovasculare, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor, tensiune arterială sanguină anormală.

Dacă observați că ați crescut în greutate, prezentați dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți în vârstă și suferiți de demență (pierderea memoriei și a altor capacități mentale), dumneavoastră sau îngrijitorul/ruda dumneavoastră trebuie să spună medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor. Spuneți medicului

dumneavoastră imediat dacă vă gândiți sau vă doriți să vă faceți rău. S-au raportat gânduri și comportamente de suicid în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Informați medicul imediat dacă suferiți de contractură musculară sau inflexibilitate cu febră ridicată, transpirație, alterarea stării mentale sau bătăi de inimă rapide și neregulate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: ABILIFY poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială.

Utilizarea ABILIFY cu alte medicamente ar putea necesita modificarea dozelor de ABILIFY. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră, în mod special despre:

- Medicamentele ce corectează ritmul cardiac
- Antidepresive sau remedii naturiste utilizate pentru tratarea depresiei sau anxietății
- Agenți antifungici
- Unele medicamente pentru tratamentul infecției HIV
- Anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei

Folosirea ABILIFY cu alimente și băuturi

ABILIFY poate fi luat indiferent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul administrării ABILIFY.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați ABILIFY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuți să deveniți gravidă.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă luați ABILIFY, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu știți în ce mod vă afectează ABILIFY.

Informații importante despre unele dintre componentele lui ABILIFY

Pacienții care nu pot lua fenilalanină trebuie să știe că ABILIFY comprimate orodispersabile conține aspartam, care este o sursă de fenilalanină. **Poate fi dăunător persoanelor cu fenilcetonurie.**

3. CUM SĂ LUAȚI ABILIFY

Luați întotdeauna ABILIFY exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. **Doza uzuală este de 15 mg o dată pe zi.** Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg o dată pe zi.

Dacă aveți impresia că efectul ABILIFY este fie prea puternic, fie prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați comprimatul orodispersabil de ABILIFY la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente.

Nu deschideți blisterul până în momentul administrării. Pentru a scoate un comprimat, deschideți ambalajul și îndepărtați folia de pe blister pentru a scoate comprimatul. Nu împingeți comprimatul prin folie deoarece aceasta poate sfărâma comprimatul. Imediat ce deschideți blisterul, folosiți mâna uscată, scoateți comprimatul orodispersabil și plasați-l pe limbă. Comprimatul orodispersabil se dezintegrează repede în salivă. Comprimatul orodispersabil poate fi administrat cu sau fără lichide. Ca alternativă, dizolvați comprimatul orodispersabil într-o cantitate de apă și beți suspensia rezultată.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu schimbați sau întrerupeți doza zilnică de ABILIFY fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din ABILIFY

Dacă vă dați seama că ați luat mai multe comprimate orodispersabile de ABILIFY decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat câteva din comprimatele orodispersabile ale dumneavoastră de ABILIFY), adresați-vă imediat medicului. Dacă nu-l găsiți, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați ABILIFY

Dacă uitați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ABILIFY poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse frecvente: mișcări necontrolate spasmodice sau sacadate, dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, senzație de disconfort la nivelul stomacului, constipație, producție mărită de salivă, stare confuzivă, tulburări ale somnului, agitație, stări anxioase, somnolență, vedere nesigură și încețoșată.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot simți amețeală, în special când se ridică din poziție culcat sau șezând, sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace. Anumite persoane pot să se simtă deprimare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a ABILIFY dar frecvența lor este necunoscută:

Modificări ale nivelului unor celule sanguine; bătăi de inimă neobișnuite, moarte subită, infarct miocardic; reacții alergice (de exemplu: umflarea gurii, a limbii, a feții și gâtului, mâncărime, erupții trecătoare pe piele); concentrații crescute de zahăr în sânge, apariția sau agravarea diabetului, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, niveluri scăzute ale sodiului în sânge; creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie; nervozitate, agitație, anxietate, gânduri suicidare, tentativă de suicid și suicid, tulburări de vorbire, convulsii, combinație de febră, contracturi musculare, respirație rapidă, transpirație, reducerea cunoștinței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin, hipertensiune arterială, blocarea vaselor de sânge de către un cheag format în altă parte a corpului;

spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale, inhalarea accidentală de alimente cu risc de pneumonie, dificultate la înghițire; inflamația pancreasului; inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a părții albe a ochiului, valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului, disconfort abdominal și gastric, diaree, erupții cutanate la nivelul pielii și sensibilitate la lumină, pierderea sau subțierea anormală a părului, transpirație excesivă, rigiditate sau crampe musculare, dureri musculare, slăbiciune; pierdere involuntară de urină, dificultate la urinare; erecție prelungită și/sau dureroasă; dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire, durere în piept și umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, **vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ABILIFY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ABILIFY după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ABILIFY

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 15 mg.
- Celelalte componente sunt: silicat de calciu, croscarmeloză sodică, crospovidonă, dioxid de siliciu, xilitol, aspartam, acesulfam de potasiu, aromă de vanilie, acid tartaric, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, oxid galben de fer (E172).

Cum arată ABILIFY și conținutul ambalajului

Comprimatele orodispersabile de ABILIFY 15 mg sunt rotunde și galbene, inscripționate cu "A" peste "641" pe o față și cu "15" pe cealaltă față. Ele sunt disponibile în blistere perforate unidoză ambalate în cutii conținând 14, 28, sau 49 comprimate orodispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ABILIFY 30 mg comprimate orodispersabile aripiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ABILIFY și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați ABILIFY
3. Cum să luați ABILIFY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ABILIFY
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ABILIFY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ABILIFY este un medicament din grupul antipsihoticelor.

Este utilizat pentru tratamentul adulților care suferă de o boală caracterizată prin simptome cum sunt: să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porți incoerent și să nu ai emoții. De asemenea, persoanele cu această boală pot să se simtă deprimați, vinovați, temători fără motiv sau iritați.

ABILIFY este utilizat în tratamentul adulților ce suferă de o stare cu simptome cum ar fi ”a fi în formă”, având energie în exces, nevoie scăzută de somn decât în mod uzual, de a vorbi repede cu idei care fug și uneori cu iritabilitate severă. Acesta previne, de asemenea revenirea stării la pacienții care au răpus pozitiv la tratamentul cu ABILIFY.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ABILIFY

Nu luați ABILIFY

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aripiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale ABILIFY.

Aveți grijă deosebită când utilizați ABILIFY

Înainte de tratament cu ABILIFY, informați medicul dacă suferiți de:

- Concentrație crescută de zahăr în sânge sau antecedente familiale de diabet
- Convulsii
- Mișcări musculare involuntare sau neregulate, mai ales la nivelul feței
- Afecțiuni cardiovasculare, antecedente familiale de afecțiuni cardiovasculare, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor, tensiune arterială sanguină anormală.

Dacă observați că ați crescut în greutate, prezentați dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți în vârstă și suferiți de demență (pierderea memoriei și a altor capacități mentale), dumneavoastră sau îngrijitorul/ruda dumneavoastră trebuie să spună medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor. Spuneți medicului

dumneavoastră imediat dacă vă gândiți sau vă doriți să vă faceți rău. S-au raportat gânduri și comportamente de suicid în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Informați medicul imediat dacă suferiți de contractură musculară sau inflexibilitate cu febră ridicată, transpirație, alterarea stării mentale sau bătăi de inimă rapide și neregulate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: ABILIFY poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială.

Utilizarea ABILIFY cu alte medicamente ar putea necesita modificarea dozelor de ABILIFY. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră, în mod special despre:

- Medicamentele ce corectează ritmul cardiac
- Antidepresive sau remedii naturiste utilizate pentru tratarea depresiei sau anxietății
- Agenți antifungici
- Unele medicamente pentru tratamentul infecției HIV
- Anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei

Folosirea ABILIFY cu alimente și băuturi

ABILIFY poate fi luat indiferent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul administrării ABILIFY.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați ABILIFY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuiți să deveniți gravidă.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă luați ABILIFY, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu știți în ce mod vă afectează ABILIFY.

Informații importante despre unele dintre componentele lui ABILIFY

Pacienții care nu pot lua fenilalanină trebuie să știe că ABILIFY comprimate orodispersabile conține aspartam, care este o sursă de fenilalanină. **Poate fi dăunător persoanelor cu fenilcetonurie.**

3. CUM SĂ LUAȚI ABILIFY

Luați întotdeauna ABILIFY exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. **Doza uzuală este de 15 mg o dată pe zi.** Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg o dată pe zi.

Dacă aveți impresia că efectul ABILIFY este fie prea puternic, fie prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați comprimatul orodispersabil de ABILIFY la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente.

Nu deschideți blisterul până în momentul administrării. Pentru a scoate un comprimat, deschideți ambalajul și îndepărtați folia de pe blister pentru a scoate comprimatul. Nu împingeți comprimatul prin folie deoarece aceasta poate sfărâma comprimatul. Imediat ce deschideți blisterul, folosiți mâna uscată, scoateți comprimatul orodispersabil și plasați-l pe limbă. Comprimatul orodispersabil se dezintegrează repede în salivă. Comprimatul orodispersabil poate fi administrat cu sau fără lichide.

Ca alternativă, dizolvați comprimatul orodispersabil într-o cantitate de apă și beți suspensia rezultată.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu schimbați sau întrerupeți doza zilnică de ABILIFY fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din ABILIFY

Dacă vă dați seama că ați luat mai multe comprimate orodispersabile de ABILIFY decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat câteva din comprimatele orodispersabile ale dumneavoastră de ABILIFY), adresați-vă imediat medicului. Dacă nu-l găsiți, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați ABILIFY

Dacă uitați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ABILIFY poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilităților reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse frecvente: mișcări necontrolate spasmodice sau sacadate, dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, senzație de disconfort la nivelul stomacului, constipație, producție mărită de salivă, stare confuzivă, tulburări ale somnului, agitație, stări anxioase, somnolență, vedere nesigură și încețoșată.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot simți amețeală, în special când se ridică din poziție culcat sau șezând, sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace.

Anumite persoane pot să se simtă deprimare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a ABILIFY dar frecvența lor este necunoscută:

Modificări ale nivelului unor celule sanguine; bătăi de inimă neobișnuite, moarte subită, infarct miocardic; reacții alergice (de exemplu: umflarea gurii, a limbii, a feții și gâtului, mâncărime, erupții trecătoare pe piele); concentrații crescute de zahăr în sânge, apariția sau agravarea diabetului, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, niveluri scăzute ale sodiului în sânge; creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie; nervozitate, agitație, anxietate, gânduri suicidare, tentativă de suicid și suicid, tulburări de vorbire, convulsii, combinație de febră, contracturi musculare, respirație rapidă, transpirație, reducerea cunoștinței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin, hipertensiune arterială, blocarea vaselor de sânge de către un cheag format în altă parte a corpului;

spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale, inhalarea accidentală de alimente cu risc de pneumonie, dificultate la înghițire; inflamația pancreasului; inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a părții albe a ochiului, valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului, disconfort abdominal și gastric, diaree, erupții cutanate la nivelul pielii și sensibilitate la lumină, pierderea sau subțierea anormală a părului, transpirație excesivă, rigiditate sau crampe musculare, dureri musculare, slăbiciune; pierdere involuntară de urină, dificultate la urinare; erecție prelungită și/sau dureroasă; dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire, durere în piept și umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, **vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ABILIFY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ABILIFY după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ABILIFY

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare comprimat orodispersabil conține aripiprazol 30 mg.
- Celelalte componente sunt: silicat de calciu, croscarmeloză sodică, crospovidonă, dioxid de siliciu, xilitol, aspartam, acesulfam de potasiu, aromă de vanilie, acid tartaric, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, oxid roșu de fer (E172).

Cum arată ABILIFY și conținutul ambalajului

Comprimatele orodispersabile de ABILIFY 30 mg sunt rotunde și roz, inscripționate cu "A" peste "643" pe o față și cu "30" pe cealaltă față. Ele sunt disponibile în blistere perforate unidoză ambalate în cutii conținând 14, 28, sau 49 comprimate orodispersabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ABILIFY 1 mg/ml soluție orală aripirazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ABILIFY și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați ABILIFY
3. Cum să luați ABILIFY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ABILIFY
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ABILIFY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ABILIFY este un medicament din grupul antipsihoticelor.

Este utilizat pentru tratamentul adulților care suferă de o boală caracterizată prin simptome cum sunt: să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porți incoerent și să nu ai emoții. De asemenea, persoanele cu această boală pot să se simtă deprimați, vinovați, temători fără motiv sau iritați.

ABILIFY este utilizat în tratamentul adulților ce suferă de o stare cu simptome cum ar fi "a fi în formă", având energie în exces, nevoie scăzută de somn decât în mod uzual, de a vorbi repede cu idei care fug și uneori cu iritabilitate severă. Acesta previne, de asemenea revenirea stării la pacienții care au răpus pozitiv la tratamentul cu ABILIFY.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ABILIFY

Nu luați ABILIFY

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aripirazol sau la oricare dintre celelalte componente ale ABILIFY.

Aveți grijă deosebită când utilizați ABILIFY

Înainte de tratament cu ABILIFY, informați medicul dacă suferiți de:

- Concentrație crescută de zahăr în sânge sau antecedente familiale de diabet
- Convulsii
- Mișcări musculare involuntare sau neregulate, mai ales la nivelul feței
- Afecțiuni cardiovasculare, antecedente familiale de afecțiuni cardiovasculare accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor, tensiune arterială sanguină anormală.

Dacă observați că ați crescut în greutate, prezentați dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți în vârstă și suferiți de demență (pierderea memoriei și a altor capacități mentale), dumneavoastră sau îngrijitorul/ruda dumneavoastră trebuie să spună medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă gândiți sau vă doriți să vă faceți rău. S-au raportat gânduri și comportamente de suicid în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Informați medicul imediat dacă suferiți de contractură musculară sau inflexibilitate cu febră ridicată, transpirație, alterarea stării mentale sau bătăi de inimă rapide și neregulate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: ABILIFY poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială.

Utilizarea ABILIFY cu alte medicamente ar putea necesita modificarea dozelor de ABILIFY. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră, în mod special despre:

- Medicamentele ce corectează ritmul cardiac
- Antidepresive sau remedii naturiste utilizate pentru tratarea depresiei sau anxietății
- Agenți antifungici
- Unele medicamente pentru tratamentul infecției HIV
- Anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei

Folosirea ABILIFY cu alimente și băuturi

ABILIFY poate fi luat indiferent de orarul meselor. Cu toate acestea, înainte de administrare, soluția orală nu trebuie diluată cu alte lichide sau amestecată cu alimente.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul administrării ABILIFY.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați ABILIFY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuiți să deveniți gravidă.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă luați ABILIFY, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu știți în ce mod vă afectează ABILIFY.

Informații importante despre unele dintre componentele lui ABILIFY

Fiecare ml de ABILIFY soluție orală conține 200 mg fructoză și 400 mg zahăr.

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a utiliza acest medicament. Parahidroxibenzoații pot cauza reacții alergice (posibil întârziate).

3. CUM SĂ LUAȚI ABILIFY

Luați întotdeauna ABILIFY exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. **Doza uzuală este de 15 ml soluție (corespunzător la 15 mg aripiprazol) o dată pe zi.** Cu toate acestea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, până la maxim 30 mg (de exemplu 30 ml) o dată pe zi.

Doza de ABILIFY soluție orală trebuie determinată cu măsura dozatoare sau cu picurătorul calibrat de 2 ml care se află în cutie.

Dacă aveți impresia că efectul ABILIFY este fie prea puternic, fie prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Încercați să luați soluția orală de ABILIFY la aceeași oră în fiecare zi. Nu are importanță dacă îl luați cu sau fără alimente. Cu toate acestea, înainte de administrare, nu trebuie să diluați cu alte lichide sau să amestecați cu alte alimente soluția orală de ABILIFY.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu schimbați sau întrerupeți doza zilnică de ABILIFY fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din ABILIFY

Dacă vă dați seama că ați luat mai multă soluție orală de ABILIFY decât v-a recomandat medicul dumneavoastră (sau dacă altcineva a luat câteva din soluția orală a dumneavoastră de ABILIFY), adresați-vă imediat medicului. Dacă nu-l găsiți, mergeți la cel mai apropiat spital și luați cutia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați ABILIFY

Dacă uitați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți, dar nu luați două doze într-o zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ABILIFY poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse frecvente: mișcări necontrolate spasmodice sau sacadate, dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, senzație de disconfort la nivelul stomacului, constipație, producție mărită de salivă, stare confuzivă, tulburări ale somnului, agitație, stări anxioase, somnolență, vedere nesigură și încețoșată.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot simți amețeală, în special când se ridică din poziție culcat sau șezând, sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace. Anumite persoane pot să se simtă deprimare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a ABILIFY, dar frecvența lor este necunoscută:

Modificări ale nivelului unor celule sanguine; bătăi de inimă neobișnuite, moarte subită, infarct miocardic; reacții alergice (de exemplu: umflarea gurii, a limbii, a feții și gâtului, mâncărime, erupții trecătoare pe piele); concentrații crescute de zahăr în sânge, apariția sau agravarea diabetului, cetoacidoză (corpi cetonicici în sânge și urină) sau comă, niveluri scăzute ale sodiului în sânge; creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie; nervozitate, agitație, anxietate, gânduri suicidare; tentativă de suicid și suicid, tulburări de vorbire, convulsii, combinație de febră, contracturi musculare, respirație rapidă, transpirație, reducerea cunoștinței și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului, leșin, hipertensiune arterială, blocarea vaselor de sânge de către un cheag format în altă parte a corpului; spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale, inhalarea accidentală de alimente cu risc de pneumonie, dificultate la înghițire; inflamația pancreasului, inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a

părții albe a ochiului, valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului, disconfort abdominal și gastric, diaree, erupții cutanate la nivelul pielii și sensibilitate la lumină, pierderea sau subțierea anormală a părului, transpirație excesivă, rigiditate sau crampe musculare, dureri musculare, slăbiciune; pierdere involuntară de urină, dificultate la urinare; erecție prelungită și/sau dureroasă; dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire și umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, **vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ABILIFY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ABILIFY după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Se va folosi timp de 6 luni de la prima deschidere.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ABILIFY

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare ml conține aripiprazol 1 mg.
- Celelalte componente sunt: edetat disodic, fructoză, glicerină, acid lactic, metil parahidroxibenzoat (E218), propilen glicol, propil parahidroxibenzoat (E216), hidroxid de sodiu, zahăr, apă purificată și cremă naturală de portocale cu aromă naturală de vanilie.

Cum arată ABILIFY și conținutul ambalajului

ABILIFY 1 mg/ml, soluție orală, este un lichid limpede, incolor până la slab colorat în galben, ambalat în flacoane cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, conținând 50 ml, 150 ml sau 480 ml pe flacon. Fiecare cutie de carton conține un flacon cu o măsură dozatoare din polipropilenă și un picurător calibrat din propilenă - polietilenă de joasă densitate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ABILIFY 7,5 mg/ml soluție injectabilă aripirazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ABILIFY și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați ABILIFY
3. Cum să utilizați ABILIFY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ABILIFY
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ABILIFY ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ABILIFY este un medicament din grupul antipsihoticelor.

ABILIFY soluție injectabilă este utilizat pentru tratamentul rapid al simptomelor de agitație și comportament anormal care pot să apară într-o boală caracterizată de simptome precum:

- să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porți incoerent și să nu ai emoții. De asemenea, persoanele cu această boală pot să se simtă deprimați, vinovați, temători fără motiv sau iritați.
- ”a fi în formă”, având energie în exces, nevoie scăzută de somn decât în mod uzual, a vorbi repede cu idei care fug și uneori cu iritabilitate severă.

ABILIFY soluție injectabilă se administrează atunci când tratamentul cu formele orale de ABILIFY nu este adecvat. Medicul dumneavoastră vă va schimba tratamentul cu ABILIFY comprimate, ABILIFY comprimate orodispersabile sau ABILIFY soluție orală imediat ce se poate.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI ABILIFY

Nu utilizați ABILIFY

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la aripirazol sau la oricare dintre celelalte componente ale ABILIFY.

Aveți grijă deosebită când utilizați ABILIFY

Înainte de tratamentul cu ABILIFY, informați medicul dacă suferiți de:

- Concentrație crescută de zahăr în sânge sau antecedente familiale de diabet
- Convulsii
- Mișcări musculare involuntare sau neregulate, mai ales la nivelul feței
- Afecțiuni cardiovasculare, antecedente familiale de afecțiuni cardiovasculare, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor, tensiune arterială sanguină anormală.

Dacă observați că ați crescut în greutate, prezentați dificultate la înghițire sau simptome alergice, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți în vârstă și suferiți de demență (pierderea memoriei și a altor capacități mentale), dumneavoastră sau îngrijitorul/ruda dumneavoastră trebuie să spună medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vă simțiți amețit sau leșinați după injecție. Probabil că trebuie să vă întindeți pe pat până când vă simțiți mai bine. Este posibil ca medicul să dorească să vă determine tensiunea arterială și pulsul.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă gândiți sau vă doriți să vă faceți rău. S-au raportat gânduri și comportamente de suicid în timpul tratamentului cu aripiprazol.

Informați medicul imediat dacă suferiți de contractură musculară sau inflexibilitate cu febră ridicată, transpirație, alterarea stării mentale sau bătăi de inimă rapide și neregulate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamente care scad tensiunea arterială: ABILIFY poate crește efectul medicamentelor utilizate pentru a scădea tensiunea arterială. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială.

Utilizarea ABILIFY cu alte medicamente ar putea necesita modificarea dozelor de ABILIFY. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră, în mod special despre:

- Medicamentele ce corectează ritmul cardiac
- Antidepresive sau remedii naturiste utilizate pentru tratarea depresiei sau anxietății
- Agenți antifungici
- Unele medicamente pentru tratamentul infecției HIV
- Anticonvulsivante utilizate pentru tratarea epilepsiei

Asocierea ABILIFY soluție injectabilă cu alte medicamente utilizate pentru anxietate, poate să vă facă să vă simțiți somnoros sau amețit. Dacă vă tratați cu ABILIFY, luați și alte medicamente numai dacă medicul dumneavoastră vă spune că puteți.

Folosirea ABILIFY cu alimente și băuturi

ABILIFY poate fi administrat indiferent de orarul meselor.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul administrării ABILIFY.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați ABILIFY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuiți să deveniți gravidă.

Asigurați-vă că spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă luați ABILIFY, nu trebuie să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până nu știți în ce mod vă afectează ABILIFY.

3. CUM SĂ LUAȚI ABILIFY

Medicul dumneavoastră decide de cât ABILIFY soluție injectabilă aveți nevoie și pentru cât timp. Pentru prima injecție, doza uzuală este de 9,75 mg (1,3 ml). Se pot administra maxim 3 injecții în 24 ore. Doza totală de ABILIFY (toate formele farmaceutice) nu trebuie să depășească 30 mg pe zi.

ABILIFY soluție injectabilă este gata de utilizare. Cantitatea corectă de soluție vi se injectează în mușchi de către un medic sau o asistentă medicală.

Dacă sunteți îngrijorat de faptul ca ați luat mai mult decât trebuie din ABILIFY soluție injectabilă spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Pot fi necesare numai câteva doze de ABILIFY soluție injectabilă. Medicul dumneavoastră decide când veți avea nevoie de o altă doză de ABILIFY soluție injectabilă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ABILIFY poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse frecvente ale ABILIFY soluție injectabilă includ: somnolență, amețală, dureri de cap, agitație, greață și vărsături.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot să aibă modificări ale tensiunii, se pot simți amețite, în special atunci când se ridică din poziția culcat sau șezândă sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace, gura uscată și oboseală.

În plus, s-au observat următoarele reacții adverse la pacienții tratați cu forme orale de ABILIFY:

Reacții adverse frecvente: mișcări necontrolate spasmodice sau sacadate, dureri de cap, oboseală, greață, vărsături, senzație de disconfort la nivelul stomacului, constipație, producție mărită de salivă, stare confuzivă, tulburări ale somnului, agitație, stări anxioase, somnolență, vedere nesigură și încețoșată.

Reacții adverse mai puțin frecvente: unele persoane pot simți amețală, în special când se ridică din poziție culcat sau șezând, sau pot prezenta creșterea frecvenței cardiace. Anumite persoane pot să se simtă deprimare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a ABILIFY dar frecvența lor este necunoscută:

Modificări ale nivelului unor celule sanguine; bătăi de inimă neobișnuite, moarte subită, infarct miocardic; reacții alergice (de exemplu: umflarea gurii, a limbii, a feții și gâtului, mâncărime, erupții trecătoare pe piele); concentrații crescute de zahăr în sânge, apariția sau agravarea diabetului, cetoacidoză (corpi cetonici în sânge și urină) sau comă, niveluri scăzute ale sodiului în sânge; creșteri în greutate, scăderi în greutate, anorexie; nervozitate, agitație, anxietate, gânduri suicidare; tentativă de suicid și suicid; tulburări de vorbire, convulsii, combinație de febră, contracturi musculare, respirație rapidă, transpirație, alterarea stării de conștiință și schimbări rapide ale tensiunii arteriale și pulsului; leșin, hipertensiune arterială, blocarea vaselor de sânge de către un cheag format în altă parte a

corpului; spasm al musculaturii din jurul corzilor vocale, inhalarea accidentală de alimente cu risc de pneumonie, dificultate la înghițire; inflamația pancreasului; inflamația ficatului, îngălbenirea pielii și a părții albe a ochiului, valori anormale ale testelor de laborator ale ficatului, disconfort abdominal și gastric, diaree; erupții cutanate la nivelul pielii și sensibilitate la lumină, pierderea sau subțierea anormală a părului, transpirație excesivă, rigiditate sau crampe musculare, dureri musculare, slăbiciune; pierdere involuntară de urină, dificultate la urinare; erecție prelungită și/sau dureroasă; dificultate în controlarea temperaturii corpului sau supraîncălzire, durere în piept și umflarea mâinilor, a gleznelor sau picioarelor.

La pacienții vârstnici cu demență, s-au raportat mai multe cazuri de deces în timpul tratamentului cu aripiprazol. În plus, s-au raportat cazuri de accidente vasculare cerebrale sau accidente ischemice tranzitorii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ABILIFY

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ABILIFY după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon.

Păstrați flaconul în cutie pentru a-l proteja de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ABILIFY

- Substanța activă este aripiprazol. Fiecare ml conține aripiprazol 7,5 mg. Un flacon conține aripiprazol 9,75 mg (1,3 ml).
- Celelalte componente sunt: β -ciclodextrin sulfobutiletter(CDSBE), acid tartaric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată ABILIFY și conținutul ambalajului

ABILIFY soluție injectabilă este o soluție limpede, incoloră, apoasă. Fiecare cutie conține un flacon unidoză din sticlă tip I cu un dop de cauciuc și un sigiliu de aluminiu tip "flip-off".

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Marea Britanie

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>